

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage*

# Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

## ***Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tazocin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)***

Tazocin wurde in die Liste der Arzneimittel aufgenommen, deren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgrund unterschiedlicher nationaler Entscheidungen der Mitgliedstaaten im Rahmen der Zulassung zu harmonisieren sind. Piperacillin-Natrium ist ein halbsynthetisches Ureidopenicillin mit einem breiten antibakteriellen Wirkungsspektrum; es wird zur Behandlung von Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* und andere empfindliche Bakterien verwendet. Seine klinische Bedeutung wurde durch Zugabe eines irreversiblen Betalactamase-Hemmers (Tazobactam) aufgewertet, der Piperacillin vor dem enzymatischen Abbau durch Betalactamase produzierende Bakterien schützt und damit das antibiotische Spektrum erweitert. Tazobactam ist ein Penicillansäuresulfon-Abkömmling, das ähnlich wie Sulbactam die Betalactamase hemmt, aber als wirksamer angesehen wird. Die Kombination von Piperacillin und Tazobactam im Verhältnis 8:1 ist wirksam zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Infektionen durch multiple Erreger, einschließlich Infektionen des Bauchraums, der Haut und der Weichteile; sie ist für die Behandlung verschiedener Infektionen durch grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Keime zugelassen und im Handel.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) nutzte die Gelegenheit, um Modul 3 zu harmonisieren, und legte eine aktualisierte komplette Zusammenfassung zur Qualität (Quality Overall Summary, QOS) vor. Der CHMP beschloss, entsprechend der Meldung die Dreifachkombination (intramuskuläre Anwendung zusammen mit Lidocain) aus dem Geltungsbereich des Verfahrens herauszunehmen. Im Anschluss an die Eingangsbewertung wurde eine Reihe offener Fragen erörtert. Eine Redaktionsgruppe (Drafting Group) des CHMP wurde bei zwei Anlässen einberufen.

### ***Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete***

Der MAH schlug auf Basis der aktuellen Leitlinien (Leitlinie der Europäischen Gemeinschaft zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vom September 2009; *CPMP/EWP/558/95 rev 1 – Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, 2004*) und seines eigenen Kerndatenblatts (Core Data Sheet, CDS) eine Liste von harmonisierten Indikationen vor. Der CHMP machte allgemeine Anmerkungen zu Abschnitt 4.1 und stellte fest, dass gemäß Leitfaden eine Indikation bewilligt werden kann, wenn die klinischen Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigen und bezüglich Art und Schweregrad der Infektionen den üblicherweise vorkommenden Bereich widerspiegeln. Die Indikationen müssen infektions(ort)spezifisch sein. Wenn ein Wirkstoff bei bestimmten Patienten-Subpopulationen (z. B. immungeschwächten Patienten) angewendet werden kann, sollten die Indikationen dennoch so spezifisch wie aufgrund der verfügbaren Daten möglich sein. Die spezifischen Indikationen werden weiter unten nach Infektionsorten gegliedert diskutiert. Für alle Indikationen wird den Abweichungen der klinischen Praxis von den nationalen Therapieempfehlungen durch folgenden Satz Rechnung getragen: *„Die offiziellen Leitlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.“*

#### 1. Infektionen der unteren Atemwege

Der CHMP bewertete die eingereichten Daten und war der Auffassung, dass die Bezeichnungen „Atemwegsinfektionen“ bzw. und „Infektionen der unteren Atemwege“ zu unspezifisch seien und ihre genaue Bedeutung unterschiedlich interpretiert werden könne. Die Erörterung wurde daher aufgeteilt in ambulant erworbene Pneumonien (Community Acquired Pneumonia, CAP) und nosokomiale (Hospital Acquired Pneumonia, HAP) einschließlich beatmungsbedingter (Ventilator Acquired Pneumonia, VAP) Pneumonien.

Zur CAP merkte der CHMP an, dass die im Rahmen des ursprünglichen Zulassungsantrags vorgelegten nichtvergleichenden Studien an Patienten mit Atemwegsinfektionen – einschließlich Infektionen der unteren Atemwege und akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis – durchgeführt worden waren. Der CHMP war der Auffassung, dass Bronchitis-Exazerbationen nicht aufgenommen werden können, da eine Überlegenheitsstudie hierzu fehlt.

Bezüglich der HAP nahm der CHMP die vorgelegten vergleichenden Studien zur Kenntnis, die Patienten mit alleiniger HAP, HAP plus VAP oder alleiniger VAP einbezogen hatten. In diesen Studien wurden mehrere verschiedene Tazocin-Regime und verschiedene Vergleichsantibiotika eingesetzt, die in den verschiedenen Studien jeweils mit oder ohne Aminoglykosid verabreicht wurden. Die Gesamtheit der Daten zeigt, dass eine Dosis von 4,5 g in Abständen von 8 Stunden oder, vorzugsweise, 6 Stunden, eine zufriedenstellende Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit HAP und VAP aufweist. Daher sah der CHMP die Datenlage als ausreichend an, um eine Anwendung von Tazocin zur Therapie von HAP und VAP zu befürworten.

Nach Auffassung des CHMP wurden vonseiten des MAH ausreichende Belege zur Wirksamkeit von Tazocin bei der Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege vorgelegt. Der CHMP ist der Meinung, dass Tazocin aufgrund seiner breiten antibakteriellen Wirkung, die viele grampositive und gramnegative Erreger, Anaerobier sowie einige multiresistente, bei nosokomialen Infektionen häufig vorkommende Organismen abdeckt, ein sehr wertvolles Mittel ist. Aus diesem Grund sollte das Arzneimittel nicht bei weniger schweren Infektionen eingesetzt werden, für die geeignetere Alternativen zur Verfügung stehen, sondern nur bei schwerkranken Patienten angewendet werden, die aufgrund einer CAP stationär behandelt werden müssen. Übereinstimmend mit dem Standpunkt der Redaktionsgruppe und unter Berücksichtigung der umfangreichen klinischen Erfahrungen gelangte der CHMP abschließend trotz der begrenzten Datenlage zu der Auffassung, dass Tazocin die meisten Erreger schwerer CAP, HAP und VAP abdeckt. Der CHMP verabschiedete die folgende harmonisierte Indikation:

*„Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomialer und beatmungsbedingter Pneumonien“*

## 2. Harnwegsinfektionen

Der CHMP bewertete die vorgelegten Daten und merkte an, dass die meisten Mitgliedstaaten Harnwegsinfektionen (Urinary Tract Infections, UTI) als Indikation aufführen, in einigen SPC aber die Indikation auf komplizierte UTI beschränkt ist. Die Wirksamkeit des Arzneimittels für diese Indikation ist aufgrund zahlreicher klinischer Studien sowie der pharmakokinetischen Eigenschaften und des antibakteriellen Spektrums von Tazocin nachgewiesen, aber der CHMP merkte an, dass unkomplizierte UTI sehr häufig sind und in den internationalen Leitlinien mehrere Behandlungsoptionen empfohlen werden, die generell kein Tazocin beinhalten. Wie oben gesagt, sollte Piperacillin/Tazobactam für Situationen aufgehoben werden, in denen ein Breitspektrum-Antibiotikum wirklich erforderlich ist, d. h. nicht für die Behandlung von leichteren Infektionen angewendet werden. Der CHMP vertrat daher die Auffassung, dass die Routinebehandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen mit Tazocin nicht angebracht ist. Statt dessen wurde in Übereinstimmung mit anderen kürzlich harmonisierten Arzneimitteln sowie der klinischen Praxis die eingeschränkte Indikation „komplizierte UTI und Pyelonephritis“ vorgeschlagen. Unter Berücksichtigung der gesamten verfügbaren Daten beschloss der CHMP nach Erörterung mit der Redaktionsgruppe, die Indikation einzuschränken, und verabschiedete die folgende Indikation:

*„Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis“*

## 3. Infektionen des Gastrointestinaltrakts, der Gallenwege und des Bauchraums

Der CHMP bewertete die vorgelegten Daten und stellte fest, dass alle betroffenen Mitgliedstaaten die Indikation „Infektionen des Bauchraums“ aufgenommen hatten, wenn auch die genauen Formulierungen unterschiedlich waren. Der CHMP überarbeitete den Vorschlag des MAH, brachte ihn in Einklang mit den aktuellen Leitlinien und vertrat die Auffassung, dass die verfügbaren Daten die Anwendung von Tazocin in einer Dosierung von 8-stündlich 4,5 g für diese Indikation in ausreichendem Maße stützen. Nach Erörterung mit der Redaktionsgruppe beschloss der CHMP auf Grundlage der gesamten verfügbaren Daten, die Indikation einzuschränken, und verabschiedete die folgende Indikation:

*„Komplizierte Infektionen des Bauchraums“*

## 4. Haut und Weichteilinfektionen

Der CHMP bewertete die vorgelegten Daten und stellte fest, dass die Vergleichsstudien alle mit dem ursprünglich in den Vereinigten Staaten zugelassenen Dosisschema (6-stündlich 3,375 g) durchgeführt worden waren. Der CHMP war der Ansicht, dass Tazocin nach den Studien zu urteilen für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen wirksam ist und dass Sicherheit und Wirksamkeit von Tazocin bei der Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen durch zahlreiche klinische Studien, durch die Behandlungsrichtlinien der wissenschaftlichen Gesellschaften/Verbände und durch die Erfahrungen aus der klinischen Praxis gut begründet sind. Der von dem MAH vorgeschlagene Wortlaut entsprach jedoch nicht der üblichen europäischen Terminologie bzw. dem in

mehreren kürzlich abgeschlossenen Generika-Verfahren verwendeten Wortlaut. Nach Erörterung mit der Redaktionsgruppe beschloss der CHMP auf Grundlage der gesamten verfügbaren Daten, die Indikation einzuschränken, und verabschiedete die folgende Indikation:

*„Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Infektionen am diabetischen Fuß)“*

#### 5. Infektionen bei neutropenischen Patienten

Der CHMP nahm die vorgelegten Daten zur Kenntnis. Nach Erörterung mit der Redaktionsgruppe beschloss der CHMP auf Grundlage der gesamten verfügbaren Daten, die Indikation umzuformulieren, und verabschiedete die folgende Indikation:

*„Tazocin kann angewendet werden zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, dessen Ursache in einer bakteriellen Infektion vermutet wird.“*

#### 6. Septikämie, Bakteriämie

Der CHMP nahm die vorgelegten Daten zur Kenntnis und bestätigte, dass mehrere Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Tazocin zur Behandlung von Septikämien gezeigt haben und dass Breitspektrum-Antibiotika wie Piperacillin/Tazobactam in diesen Situationen in großem Umfang eingesetzt werden. Der CHMP stellte fest, dass die stützenden Nachweise überwiegend aus Studien mit febriler Neutropenie abgeleitet worden waren und nur etwa ein Viertel der Patienten in den verschiedenen Studien eine „Bakteriämie“ hatten. Es wurde festgestellt, dass Piperacillin/Tazobactam die gleiche Wirksamkeit wie die in den Studien verwendete Vergleichssubstanz hatte und dass bei allen Patienten mit „Bakteriämie“ noch eine oder mehrere weitere Indikationen vorlagen. Die gepoolte Analyse umfasste auch Patienten mit positiver Blutkultur; allerdings waren diese Patienten in keiner der Studien prospektiv definiert worden und die meisten dieser Patienten würden daher sehr wahrscheinlich die Kriterien für eine Sepsis nicht erfüllen. Unter Berücksichtigung des Standpunkts der Redaktionsgruppe und in Anerkennung der Schwierigkeiten bei der Durchführung einer retrospektiven Analyse war der CHMP jedoch trotz der sehr begrenzten Datenlage für diese Indikation der Auffassung, dass Piperacillin/Tazobactam ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum hat und daher eine geeignete Option für die Behandlung der Bakteriämie darstellt. Der CHMP verabschiedete die folgende harmonisierte Indikation:

*„Behandlung von Patienten mit Bakteriämien, die in gesichertem oder mutmaßlichem Zusammenhang mit einer der oben genannten Infektionen stehen“*

#### 7. Gynäkologische Infektionen, einschließlich postpartaler Endometritis und Entzündungen im kleinen Becken (Pelvic Inflammatory Disease, PID)

Der CHMP nahm die vorgelegten Daten zur Kenntnis, hielt aber eine Bestätigung der geforderten breiten Indikation als solcher oder mit irgendwelchen einschränkenden Bedingungen nicht für sachdienlich. Der CHMP strich daher diese Indikation.

#### 8. Infektionen der Knochen und Gelenke

Der CHMP nahm die vorgelegten Daten zur Kenntnis und stellte fest, dass die Indikation „Infektionen der Knochen und Gelenke“ in etwa der Hälfte der EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist. Jedoch war die einzige Studie, die im ursprünglichen europäischen Antrag zu Tazocin die Indikation „Infektionen der Knochen und Gelenke“ stützte, eine unverblindete Studie ohne Vergleichspräparat und es wurden in der Folge auch keine weiteren Daten aus Vergleichsstudien vorgelegt. Vorgelegt wurden die Ergebnisse von drei unverblindeten Einzeldosisstudien zur Charakterisierung der Gewebepenetration von Piperacillin/Tazobactam, aber diese Daten allein rechtfertigen die geforderte Indikation nicht. Auch wenn aufgrund der pharmakokinetischen Daten zu vermuten ist, dass die Konzentrationen von Piperacillin und Tazobactam in Knochengewebe und Synovialis ausreichen, um die meisten durch empfindliche Keime verursachten Infektionen zu behandeln, wird doch die vorhandene klinische Dokumentation als zu begrenzt und nicht ausreichend angesehen, um die Indikation zur Behandlung von Knochen- und Gelenkinfektionen zu stützen. Der CHMP strich daher diese Indikation.

#### 9. Neugeborene und Kinder

Der CHMP nahm die vorgelegten Daten zur Kenntnis und vertrat die Auffassung, dass die Daten von Erwachsenen als relevant angesehen und die pharmakokinetischen Daten verwendet werden können, um bezüglich der Wirksamkeit auf die pädiatrische Population zu extrapolieren. Da klinische Daten von Kindern nur in sehr geringem Umfang vorhanden sind und vorwiegend durch Extrapolation aus der erwachsenen Population abgeleitet werden müssen, hängt die Annahme von Indikationen für die pädiatrische Population von den Indikationen ab, die für die erwachsene Population zugelassen sind. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten und der klinischen Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei neutropenischen und nichtneutropenischen Kindern war

der CHMP der Auffassung, dass die Einbeziehung der pädiatrischen Indikationen bei neutropenischen Kindern gerechtfertigt ist. Es gibt umfangreiche klinische Erfahrungen zur Behandlung von mutmaßlich durch bakterielle Infektionen bedingtem Fieber bei neutropenischen Erwachsenen und Kindern über zwei Jahren – oft in Kombination mit einem Aminoglykosid – und die Sicherheit von Piperacillin/Tazobactam bei immunkompetenten Patienten ist gut dokumentiert. In ähnlicher Weise stützen die klinischen und pharmakokinetischen Daten aus Vergleichsstudien mit Erwachsenen und Kindern sowie umfangreiche klinische Erfahrungen mit Kindern über 2 Jahren die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Behandlung von Infektionen des Bauchraums bei pädiatrischen Patienten. Der CHMP überarbeitete den Wortlaut der Indikation, damit dieser der Studienpopulation in der Zulassungsentscheidenden Studie sowie der derzeitigen Praxis entspricht, und brachte ihn in Einklang mit der Indikation bei Erwachsenen. Schließlich verabschiedete der CHMP somit die folgenden harmonisierten Indikationen:

„Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren  
– Komplizierte Infektionen des Bauchraums

*Tazocin kann angewendet werden zur Behandlung von neutropenischen Kindern mit Fieber, dessen Ursache in einer bakteriellen Infektion vermutet wird.“*

**Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Hinsichtlich der Art der Anwendung empfahl der CHMP eine intravenöse Infusion über 30 Minuten, da die Wirksamkeit von der Zeit abhängt, in der die Konzentration des freien (ungebundenen) Wirkstoffs im Blut die MHK des Organismus übersteigt ( $T > MHK$ ). Infektionen, die durch Bakterien mit höheren MHK-Werten verursacht werden, erfordern eine häufigere Dosierung, während empfindliche Bakterien auch mit einer weniger häufigen Dosierung adäquat behandelt werden können. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ( $> 12$  Jahre) richtet sich die Dosierung nach der Schwere und dem Ort der Infektion sowie der Indikation. Der CHMP einigte sich auf eine Dosierung von 6- bis 8-stündlich 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam. Der CHMP führte auch eine tabellarische Auflistung der Dosierungen ein. Er bestätigte auch die Auffassung, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosierungsanpassung notwendig ist. Für Kinder im Alter von 2–12 Jahren mit normaler Nierenfunktion einigte sich der CHMP auf eine Dosierung von 6-stündlich 80/10 mg/kg bei neutropenischen Kindern und 8-stündlich 100/12,5 mg/kg bei komplizierten Infektionen des Bauchraums. Der CHMP einigte sich auf die Aussage, dass die übliche Behandlungsdauer für die meisten Indikationen im Bereich von 5–14 Tagen liegt, aber immer nach Schwere der Infektion, Erreger(n) und klinischem bzw. bakteriologischem Verlauf des Patienten festgelegt werden sollte. Abschließend verabschiedete der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.2.

**Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**

Informationen zur Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder sonstige Bestandteile und zur Klassenüberempfindlichkeit gegen Betalactame bzw. Betalactamase-Hemmer wurden eingefügt. Der MAH schlug einen harmonisierten Wortlaut entsprechend seinem aktuellen Kerndatenblatt vor. Der CHMP verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.3.

**Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der Vorschlag des MAH stand im Einklang mit seinem Kerndatenblatt und der CHMP stimmte diesem Vorschlag zu, setzte aber einige Ergänzungen durch. Insbesondere wurde ein Warnhinweis bezüglich der Anwendung bei Patienten eingefügt, bei denen zwar noch keine schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Nicht-Penicillin-Betalactame, aber möglicherweise bereits minderschwere Reaktionen aufgetreten sind. Außerdem wurde eine Warnung vor dem Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis ergänzt. Eine Aussage zur Entwicklung resistenter Keime wurde ebenfalls eingefügt. Der CHMP verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.4.

**Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Der MAH führte Wechselwirkungen mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, oralen Antikoagulantien, Methotrexat, Probenecid, Aminoglykosiden und Vancomycin auf und gab einen Überblick über die Unterschiede zwischen den national zugelassenen Formulierungen für Abschnitt 4.5. Der MAH schlug einen harmonisierten Abschnitt 4.5 entsprechend seinem Kerndatenblatt vor. Der CHMP stimmte den verfügbaren Informationen aus den Wechselwirkungsstudien zu und verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.5.

#### **Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Der MAH stellte fest, dass Abschnitt „4.6 Schwangerschaft und Stillzeit“ in allen Ländern inhaltlich gleich ist, obwohl die verwendeten Formulierungen sich geringfügig unterscheiden. Der MAH legte einen Vorschlag für einen Wortlaut entsprechend seinem Kerndatenblatt vor. Der CHMP sah die Begründung des MAH als zufriedenstellend an, fügte aber die Erwähnung von Studien hinzu, die eine Entwicklungstoxizität bei Tieren gezeigt hatten. Der CHMP verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.6.

#### **Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Der MAH schlug eine Formulierung entsprechend seinem Kerndatenblatt vor. Der CHMP verabschiedete einen überarbeiteten, harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.7.

#### **Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen**

Der MAH fand in Abschnitt 4.8 keine wesentlichen Unterschiede zwischen den national zugelassenen SPC. Einige Mitgliedstaaten verwendeten noch veraltete Bezeichnungen für die Systemorganklassen und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren in einigen Fällen mit unterschiedlichen Häufigkeitsangaben aufgelistet. Der MAH gab einen Überblick über die Unterschiede in den national zugelassenen Formulierungen und schlug einen harmonisierten Wortlaut für diesen Abschnitt vor, der entsprechend der aktuellen MedDRA-Terminologie aktualisiert worden war. Abschnitt 4.8 stimmt in allen Ländern mit dem Kerndatenblatt des MAH überein. Der CHMP sah die Begründung, die der MAH für den vorgeschlagenen Wortlaut gegeben hatte, als zufriedenstellend an und verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.8.

#### **Abschnitt 4.9 – Überdosierung**

Der MAH stellte Unterschiede zwischen den derzeit zugelassenen Formulierungen des Abschnitts 4.9 fest, gab einen Überblick über diese Unterschiede und schlug einen harmonisierten Wortlaut entsprechend seinem Kerndatenblatt vor. Der CHMP sah die Begründung des MAH als zufriedenstellend an, fügte jedoch einen Satz über den Abbruch der Behandlung im Falle einer Überdosierung sowie über das Fehlen eines Antidots hinzu. Abschließend verabschiedete der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.9.

#### **Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften**

Der MAH stellte fest, dass in allen Ländern alle erforderlichen Informationen enthalten sind, aber die Aussagen in der Ausführlichkeit der Darstellung voneinander abweichen. Alle Mitgliedstaaten verwenden die gleiche minimale Hemmkonzentration (MHK) auf der Grundlage von Schwellenwerten (Breakpoints) des Vereinigten Königreichs. Infolge der nationalen Zulassungen und verschiedenen Zulassungszeitpunkte bestanden allerdings geringfügige Unterschiede bei der Darstellung der Daten; auch die Zusammenfassung/Auflistung der sensiblen Erreger war etwas unterschiedlich. Der MAH legte nur *In-vitro*-Daten zur Stützung dieses Abschnitts vor und benannte die Erreger, für die in klinischen Studien eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen worden war. Der CHMP forderte eine vollständige Neufassung dieses Abschnitts, der genau entsprechend der aktuellen Richtlinie abgefasst sein sollte (*NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 1*) und keine übertriebene Aufzählung der Arten enthalten sollte. Nur die EUCAST-MHK-Breakpoints und nur die für die zugelassene Indikation relevanten Arten wurden aufgelistet. Der MAH überarbeitete die Tabelle der üblicherweise sensiblen Arten. Der CHMP stimmte dem überarbeiteten Vorschlag zu und verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 5.1.

#### **Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften**

Der MAH stellte fest, dass zwar in allen Mitgliedstaaten die erforderlichen Informationen enthalten sind, aber die Aussagen bezüglich der Ausführlichkeit der Darstellung voneinander abweichen. Der MAH schlug eine Formulierung entsprechend seinem Kerndatenblatt vor und lieferte hierzu stützende Daten. Ein harmonisierter Wortlaut für Abschnitt 5.2 wurde verabschiedet.

### ***Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit***

Der MAH stellte fest, dass die erforderlichen Informationen zwar in allen Mitgliedstaaten vorhanden sind, die Aussagen jedoch bezüglich der Ausführlichkeit der Darstellung voneinander abweichen. Der MAH schlug einen harmonisierten Wortlaut entsprechend seinem Kerndatenblatt vor. Der CHMP nahm nur die für die verordnenden Ärzte relevanten präklinischen Angaben auf sowie – im Einklang mit dem Text, der in den neueren EU-Verfahren für Piperacillin/Tazobactam-Generika zugelassen wurde – den aktuellen Wissensstand zur Reproduktionstoxizität des Arzneimittels, einschließlich einer Zusammenfassung der veröffentlichten Daten aus Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität von Piperacillin und Tazobactam. Der MAH stimmte dem zu und der CHMP verabschiedete einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 5.3.

### ***Abschnitt 6 – PHARMAZEUTISCHE ANGABEN***

Der CHMP war mit den Vorschlägen des MAH einverstanden und verabschiedete harmonisierte Formulierungen für die Abschnitte „6.1 Liste der sonstigen Bestandteile“, „6.2 Inkompatibilitäten“, „6.3 Dauer der Haltbarkeit“, „6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“, „6.5 Art und Inhalt des Behältnisses“ und „6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

### ***Modul 3***

Der MAH legte ein Dokument („CMC-Divergence Overview“) vor, in dem alle an den bestehenden nationalen Dossiers vorgenommenen Änderungen beschrieben werden. Für alle drei Hersteller der Wirkstoffe (zwei Hersteller von Piperacillin und einen Hersteller von Tazobactam) präsentierte und erörterte der MAH allgemeine Informationen, Herstellung, Kontrolle der Wirkstoffe, Referenzstandard bzw. -materialien, Verschlussystem des Behältnisses und Haltbarkeit. Für die fertigen Arzneimittel präsentierte und erörterte der MAH die Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels, pharmazeutische Entwicklung, Herstellung, Kontrolle der sonstigen Bestandteile, Referenzstandard, Verschlussystem des Behältnisses und Haltbarkeit. Nach einer Reihe von Klarstellungen wurde der Vorschlag des MAH angenommen und der CHMP verabschiedete eine harmonisierte Fassung für Modul 3. Modul 2 (QOS) wurde ebenfalls entsprechend Modul 3 aktualisiert.

## ***Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage***

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Texte für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Tazocin und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten.