

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittelagentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tienam und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Im Mai 2009 wurde ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83 in der geänderten Fassung für Tienam und zugehörige Bezeichnungen eingeleitet. Im Laufe des Verfahrens wurde vom CHMP eine Sitzung der Redaktionsgruppe einberufen. Tienam ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme und besteht aus einer Fixkombination (Verhältnis 1:1) von Imipenem (ein von Thienamycin abgeleitetes Carbapenem-Antibiotikum) und Cilastatin (ein Inhibitor der Dehydropeptidase I, eines Nierenenzym, das Imipenem metabolisiert und inaktiviert). Imipenem wirkt gegen ein breites Spektrum von Bakterien, darunter grampositive aerobe Kokken, grampositive aerobe Bazillen, gramnegative aerobe Bakterien und Anaerobier. Im Einzelnen wurden vier abweichende Indikationen (gynäkologische Infektionen, Septikämie, Knochen- und Gelenkinfektionen und Endokarditis) und die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren erörtert. Tienam wurde 1985 in der EU zugelassen und ist zurzeit in 28 europäischen Ländern (Norwegen, Island und alle EU-Länder mit Ausnahme Dänemarks) zugelassen. Tienam ist als intravenöse Darreichungsform zugelassen: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 250 mg/250 mg und 500 mg/500 mg.

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

4.1.1 Intraabdominelle Infektionen

Nach Auffassung des CHMP belegen die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten hinreichend, dass Imipenem/Cilastatin in den meisten Studien bei der Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen, wie z. B. intraabdominelle Abszesse, Peritonitis, komplizierte Appendizitis und Gallenblasenempyem, wirksam ist. Außerdem nahm der CHMP die zusätzlichen Informationen in Form von Abstracts oder Kurzveröffentlichungen zur Kenntnis und stellte fest, dass eine Indikation für komplizierte intraabdominelle Infektionen belegt wurde. Abschließend übernahm der CHMP das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet:

„Komplizierte intraabdominelle Infektionen“

4.1.2 Infektionen der unteren Atemwege

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „Infektionen der unteren Atemwege“ zur Kenntnis, hielt diese Indikation jedoch für unspezifisch und deshalb gemäß der Leitlinie für antibakterielle Arzneimittel (*Guideline on Antibacterial agents*) nicht mehr für angemessen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterte eine Reihe von spezifischen Indikationen, wie zum Beispiel die ambulant erworbene Pneumonie (AEP), Mukoviszidose, nosokomiale Pneumonie und beatmungsassoziierte Pneumonie. Abschließend übernahm der CHMP das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet:

„Schwere Pneumonie einschließlich nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonie“

4.1.3 Gynäkologische Infektionen

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „gynäkologische Infektionen“ zur Kenntnis, erklärte jedoch, dass die Erörterung der verfügbaren Unterlagen sich hauptsächlich auf intra- und postpartale Infektionen konzentrierte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen räumte ein, dass das Wirkungsspektrum von Imipenem/Cilastatin den Erreger *Chlamydia trachomatis* nicht einschließt und unzureichend belegt ist, dass dieses Präparat gut für die Therapie von Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* geeignet ist. Obwohl die Daten, die für diese Indikation sprechen, begrenzt sind, hielt der CHMP das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet für annehmbar:

„Intra- und postpartale Infektionen“

4.1.4 Septikämie

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „Septikämie“ zur Kenntnis, wies jedoch darauf hin, dass die verfügbaren klinischen Studiendaten begrenzt und alt sind. Es wurden keine brauchbaren mit einem Vergleichspräparat kontrollierten klinischen Studien durchgeführt und in der von Fachkollegen begutachteten Literatur von 2000 bis 2010 für diese Indikation veröffentlicht, und die

epidemiologischen Studien waren von fragwürdiger Qualität und nicht aussagekräftig genug, insbesondere in Bezug auf die verwendete Dosierung von Imipenem/Cilastatin. Der CHMP bestätigte jedoch, dass bei einer großen Zahl von Patienten mit Bakteriämie in Verbindung mit den zugelassenen Indikationen hohe klinische Heilungsraten berichtet wurden. Abschließend hielt der CHMP auf der Grundlage der vorgelegten Daten die Indikation für annehmbar und übernahm das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet:

„Tienam kann zur Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber angewendet werden, das vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruht.“

4.1.5 Urogenitale Infektionen

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „urogenitale Infektionen“ zur Kenntnis, stellte jedoch fest, dass Imipenem/Cilastatin nur bei schweren bakteriellen Infektionen angewendet werden sollte, deren Erreger vermutlich oder nachweislich resistent gegen andere Betalactame und empfindlich gegenüber Imipenem/Cilastatin sind. Außerdem wurde der Begriff „Urogenitaltraktinfektionen“ als veraltet betrachtet. Obwohl die meisten Studien veraltet und/oder von schlechter Qualität waren, war der CHMP der Ansicht, dass eine eingeschränkte Indikation gerechtfertigt wäre und nahm abschließend das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet an:

„Komplizierte Harnwegsinfektionen“

4.1.6 Knochen- und Gelenkinfektionen

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „Knochen- und Gelenkinfektionen“ zur Kenntnis, hielt jedoch die eingereichten Daten für unzureichend. Der CHMP bewertete auch die begrenzten Daten aus Literaturquellen und gelangte zu dem Schluss, dass die beantragte breite Indikation für die Behandlung von Knochen- und Gelenkinfektionen nicht belegt werden konnte. Außerdem erörterte der CHMP die Möglichkeit, die Indikation auf „*Osteomyelitis*“ zu beschränken, doch es lagen nicht genügend Daten vor, die diese Indikation belegten. Zudem könnte ein potenzielles Versagen der Therapie mit Tienam zu chirurgischen Eingriffen oder Amputationen führen, die als schwerwiegende unerwünschte Folgen der Erkrankungen betrachtet werden sollten. Abschließend war der CHMP der Auffassung, dass diese Indikation unzureichend belegt war, und strich daher diese Indikation.

4.1.7 Haut- und Weichteilinfektionen

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „Haut- und Weichteilinfektionen“ (*skin and soft tissue infections, SSTI*) zur Kenntnis. Diese Infektionen werden meistens durch grampositive Bakterien, insbesondere *S. aureus*, verursacht. Imipenem/Cilastatin wird nicht als das beste Mittel gegen Staphylokokken betrachtet, da andere Arzneimittel wie halbsynthetische Penicilline allgemein als wirksamer gelten. Darüber hinaus besitzt Imipenem/Cilastatin keine Wirksamkeit gegen MRSA und wird daher nicht als geeignetes Antibiotikum für die empirische Behandlung von SSTI, die durch Staphylokokken verursacht werden, angesehen, weil das Risiko einer Selektion von MRSA relativ hoch ist. Der CHMP prüfte und bewertete die verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Publikationen, die zeigen, dass Imipenem/Cilastatin bei der Behandlung von „komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen“ wirksam und gut verträglich ist. Abschließend übernahm der CHMP das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet:

„Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen“

4.1.8 Endokarditis

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „*Endokarditis*“ zur Kenntnis, hielt jedoch die beantragte Indikation für die Behandlung der Endokarditis für unzureichend belegt. Die vorgelegten Daten waren sehr begrenzt. Imipenem/Cilastatin gilt nicht als eines der wirksamsten Mittel gegen Staphylokokken, und methicillinresistente Staphylokokken sind erwiesenermaßen resistent gegen Imipenem/Cilastatin. Zudem wird die Anwendung von Imipenem zur Behandlung irgendeiner Art von Endokarditis nicht in der Endokarditis-Leitlinie der EU (2004) erwähnt. Deshalb betrachtete der CHMP Imipenem/Cilastatin nicht als geeignetes Antibiotikum für die empirische Behandlung dieser lebensbedrohlichen Infektion, da das Risiko einer Selektion von MRSA besonders hoch ist. Daher strich der CHMP diese Indikation.

4.1.9 Prophylaxe

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „Prophylaxe bestimmter postoperativer Infektionen bei Patienten, die kontaminierten oder potenziell kontaminierten operativen Eingriffen unterzogen werden oder bei denen das Auftreten einer postoperativen Infektion besonders schwerwiegend sein könnte“ zur Kenntnis und prüfte die als Beleg für die Indikation vorgelegten Daten, einschließlich mehrerer veröffentlichter Studien zur Beurteilung von Imipenem oder Imipenem/Cilastatin als prophylaktische Antibiotikatherapie zur Prävention postoperativer Infektionen nach kolorektalen Operationen, Appendektomie und endoskopischer Sklerotherapie. Nach Auffassung des CHMP ist Imipenem/Cilastatin ein Breitbandantibiotikum, das zur Behandlung schwerer/lebensbedrohlicher Infektionen einhergehend mit Antibiotikaresistenz und/oder bei nachgewiesener Antibiotikaresistenz angewendet werden sollte. Die ungerechtfertigte und nicht belegte prophylaktische Anwendung ist nicht annehmbar. Deshalb strich der CHMP diese Indikation.

4.1.10 Behandlung bakterieller Infektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie

Der CHMP stellte fest, dass zusammen mit den Daten aus einer erheblichen Zahl von randomisierten offenen Vergleichsstudien zwar keine qualitativ hochwertigen doppelblinden Studien vorgelegt wurden, gelangte jedoch insgesamt zu dem Schluss, dass Imipenem/Cilastatin für die Behandlung neutropenischer Patienten geeignet zu sein scheint. Die Frage von Krampfanfällen bei pädiatrischen Patienten mit systemischen Krebserkrankungen während der Therapie mit Imipenem/Cilastatin wurde ebenfalls erörtert, und der CHMP war beruhigt darüber, dass keine Belege für ein erhöhtes Risiko von Krampfanfällen in dieser Patientengruppe vorliegen. Abschließend übernahm der CHMP das folgende harmonisierte Anwendungsgebiet:

„Tienam kann zur Behandlung neutropenischer Patienten mit Fieber angewendet werden, das vermutlich auf einer bakteriellen Infektion beruht.“

4.1.11 Mischinfektionen

Der CHMP nahm die vorgeschlagene Indikation „Mischinfektionen“ zur Kenntnis, war jedoch der Auffassung, dass dieser Wortlaut nicht mit den aktuellen Antibiotika-Leitlinien und den jüngsten europäischen Zulassungsentscheidungen im Einklang steht, wonach ein Infektionsort angegeben werden muss. Deshalb strich der CHMP diese Indikation.

4.1.12 Nicht-Indikation zur Behandlung von Meningitis

Der CHMP hielt Meningitis für keine Indikation und strich diese Angabe aus Abschnitt 4.1.

4.1.13 Pädiatrische Anwendung

Der CHMP bewertete die verfügbaren Daten für die Anwendung bei Kindern, insbesondere unter Berücksichtigung zweier großer Wirksamkeits-/Sicherheitsstudien bei Kindern (*pädiatrische Studie 1* und *pädiatrische Studie 2/3*) sowie der verfügbaren begutachteten medizinischen Literatur. Die klinische Wirksamkeit von Imipenem/Cilastatin war bei den auswertbaren Patienten insgesamt hoch, und die angewendete Dosierung war wirksam und sicher. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine nach Altersgruppen kategorisierte Übersicht über die rekrutierten Patienten vor, um eine Diskussionsgrundlage für die Frage bereitzustellen, ob die Anwendung von Imipenem/Cilastatin aus Sicherheitsgründen auf Kinder im Alter von über 1 Jahr beschränkt werden sollte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine kumulative Übersicht der unerwünschten Ereignisse vor, die für Imipenem/Cilastatin bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 3 Jahren gemeldet wurden; sie umfasste insgesamt 163 Ereignisse in 82 Meldungen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Häufigkeit von Krampfanfällen in der pädiatrischen Population < 1 Jahr unannehmbar hoch war und dieses Risiko durch Spontanmeldungen unerwünschter Ereignisse bestätigt wurde. Deshalb war der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Imipenem/Cilastatin bei Kindern unter 1 Jahr negativ ist, und fügte in die Produktinformation die Erklärung ein, dass keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, um die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr zu empfehlen. In Bezug auf die Sicherheit stellte der CHMP fest, dass die verfügbare Dokumentation bei Kindern ein ähnliches Sicherheitsprofil von Imipenem/Cilastatin wie bei Erwachsenen belegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche

Nach Auffassung des CHMP ist in Anbetracht der vorliegenden klinischen und PK/PD-Daten eine Standarddosis von 500 mg alle 6 Stunden oder 1 g alle 8 Stunden annehmbar, sofern in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) die Empfehlung aufgenommen wird, dass bei Infektionen, deren Erreger vermutlich oder nachweislich weniger empfindlich gegenüber Imipenem/Cilastatin ist (z. B. *P. aeruginosa*), und bei sehr schweren Infektionen (z. B. bei neutropenischen Patienten mit Fieber) die Dosis von 1 000 mg q.i.d angewendet werden sollte.

Kinder im Alter von über 1 Jahr

Nach Auffassung des CHMP ist in Anbetracht der vorliegenden klinischen und PK/PD-Daten für Kinder ≥ 1 Jahr eine Standarddosis von 15 oder 25 mg/kg alle 6 Stunden zu empfehlen. In einem Hinweis für Ärzte in Bezug auf Infektionen, die vermutlich oder nachweislich durch weniger empfindliche Bakterienarten (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) verursacht werden, und sehr schwere Infektionen (z. B. bei neutropenischen Patienten mit Fieber) wurde die Behandlung mit 25 mg/kg alle 6 Stunden empfohlen.

Ältere Patienten

Auf der Grundlage von Informationen aus den vorgelegten Studien war der CHMP der Auffassung, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist, außer bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz.

Dosen ≥ 4 g/Tag

Der CHMP forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, eine einschlägige Sicherheitsanalyse für die verschiedenen Dosisstufen durchzuführen, um zu bestätigen, dass es keine Sicherheitsgründe waren, aus denen die höhere Dosis von 1 g alle 6 Stunden in einigen Indikationen nicht empfohlen wurde. Der CHMP stellte nach Überprüfung der klinischen Studiendaten in den ursprünglichen WMA, der im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gesammelten Daten und der Literatur fest, dass bei der Anwendung von Imipenem/Cilastatin in Dosen von ≥ 4 g/Tag keine neuen Sicherheitsbedenken oder häufigere unerwünschte Ereignisse als bei Dosen < 4 g/Tag beobachtet wurden.

Außerdem strich der CHMP die niedrige Dosierung von 250 mg alle 6 Stunden, da leichte Infektionen nicht mit Imipenem/Cilastatin behandelt werden sollten. Abschließend übernahm der CHMP einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.2, einschließlich der folgenden Dosierungsempfehlungen:

„Erwachsene und Jugendliche

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance > 70 ml/min/1,73 m²) werden die folgenden Dosierungen empfohlen:

*500 mg alle 6 Stunden ODER
1 000 mg alle 8 Stunden ODER alle 6 Stunden*

*Es wird empfohlen, Infektionen, die vermutlich oder nachweislich durch weniger empfindliche Bakterienarten (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) verursacht werden, und sehr schwere Infektionen (z. B. bei neutropenischen Patienten mit Fieber) mit 1 000 mg alle 6 Stunden zu behandeln.*

Die Tageshöchstdosis sollte 4 000 mg/Tag nicht überschreiten.

Kinder ≥ 1 Jahr

Bei Kindern ≥ 1 Jahr beträgt die empfohlene Dosierung 15 oder 25 mg/kg alle 6 Stunden.

*Es wird empfohlen, Infektionen, die vermutlich oder nachweislich durch weniger empfindliche Bakterienarten (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) verursacht werden, und sehr schwere Infektionen (z. B. bei neutropenischen Patienten mit Fieber) mit 25 mg/kg alle 6 Stunden zu behandeln.*

Kinder < 1 Jahr

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor, um die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr zu empfehlen.“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP überprüfte den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt und nahm einige Änderungen vor. Der CHMP übernahm einen harmonisierten Wortlaut für Abschnitt 4.4; insbesondere wurden die folgenden Hinweise in Bezug auf die begrenzte Empfindlichkeit bestimmter Krankheitserreger und die gleichzeitige Anwendung eines geeigneten, gegen MRSA wirksamen Arzneimittels oder eines Aminoglykosids eingefügt:

„Das antibakterielle Spektrum von Imipenem/Cilastatin ist besonders bei lebensbedrohlichen Erkrankungen zu berücksichtigen, bevor eine empirische Behandlung eingeleitet wird. Außerdem ist aufgrund der begrenzten Empfindlichkeit bestimmter Erreger gegenüber Imipenem/Cilastatin z. B. bei bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen Vorsicht geboten. Die Anwendung von Imipenem/Cilastatin ist zur Behandlung dieser Arten von Infektionen nur dann geeignet, wenn der Erreger bereits dokumentiert und nachweislich empfindlich ist oder ein sehr hoher Verdacht besteht, dass der(die) wahrscheinliche(n) Erreger mit dem Präparat behandelbar ist(sind). Die gleichzeitige Anwendung eines gegen MRSA wirksamen Arzneimittels kann angezeigt sein, wenn in den zugelassenen Indikationen der Verdacht besteht oder nachgewiesen ist, dass eine MRSA-Infektion besteht. Die gleichzeitige Anwendung eines Aminoglykosids kann angezeigt sein, wenn in den zugelassenen Indikationen der Verdacht besteht oder nachgewiesen ist, dass eine Infektion mit Pseudomonas aeruginosa besteht (siehe Abschnitt 4.1).“

Abschnitte 4.3 – Gegenanzeigen, 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, 4.8 – Nebenwirkungen, 4.9 – Überdosierung, 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften, 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften und 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Der CHMP übernahm einen harmonisierten Wortlaut für diese Abschnitte.

ABSCHNITT 6 – PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

In die Abschnitte 6.3 und 6.6 wurde ein Warnhinweis aufgenommen, dass zubereitete Lösungen sofort verwendet werden sollten und der Zeitraum zwischen dem Beginn der Rekonstitution und dem Ende der intravenösen Infusion nicht länger als zwei Stunden sein sollte. Außerdem wurden 0,9%ige Natriumchloridlösung und Wasser für Injektionszwecke als Verdünnungsmittel empfohlen, während die Verwendung von 5%iger Glukoselösung auf Ausnahmefälle, in denen 0,9%ige Natriumchloridlösung aus klinischen Gründen nicht verwendet werden kann, beschränkt wurde.

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

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet.

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