

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TIENAM® i.v. 500 mg

TIENAM® i.m. 500 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TIENAM i.v. 500 mg

Imipenemum monohydricum	549 mg	–	ekvivalentní 500 mg Imipenemum
Cilastatinum natrium	559 mg	–	ekvivalentní 500 mg Cilastatinum

TIENAM i.m. 500 mg

Imipenemum monohydricum	545 mg	–	ekvivalentní 500 mg Imipenemum
Cilastatinum natrium	555 mg	–	ekvivalentní 500 mg Cilastatinum

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku

Prášek pro přípravu injekční suspenze

Popis přípravku:

TIENAM i.v. 500 mg: sterilní slabě nažloutlý prášek

TIENAM i.m. 500 mg: sterilní slabě nažloutlý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce vyvolané mikroorganismy vnímavými vůči přípravku TIENAM:

- nitrobršňní infekce
- infekce dolních cest dýchacích
- gynekologické infekce
- sepse*
- infekce urogenitálního ústrojí
- infekce kostí a kloubů
- infekce kůže a měkkých tkání
- endokarditida*

* není indikací pro terapii intramuskulární formou

TIENAM lze použít pro léčení smíšených infekcí způsobených citlivými kmeny aerobních i anaerobních bakterií. TIENAM není indikován k léčbě meningitidy.

Přípravek TIENAM podávaný intravenózně se používá k léčbě bakteriální sepse a endokarditidy nebo jiných těžkých nebo život ohrožujících infekcí, včetně infekcí dolních cest dýchacích vyvolaných druhy *Pseudomonas*, a v případech závažných postižení fyziologických funkcí, jako je šok.

U systémových infekcí s relativně nevnímavými bakteriemi, jako jsou druhy *Pseudomonas* a *Proteus*, nelze uvažovat o léčbě přípravkem TIENAM i.m.

Formy přípravku TIENAM pro intramuskulární podání lze použít jako alternativy k formě pro intravenózní podání při léčbě infekcí v případech, kdy je vhodná intramuskulární terapie.

Lidokain HCl

Lidokain HCl se používá jako místní anestetikum; lze ho použít pouze k rozpuštění přípravku TIENAM i.m. 500 mg.

4.2 Dávkování a způsob podání

TIENAM je k dispozici ve dvou odlišných formách – jako intravenózní infuze nebo jako intramuskulární injekce.

INTRAMUSKULÁRNÍ FORMA NESMÍ BÝT POUŽITA INTRAVENÓZNĚ.

- Nejdříve je uvedeno dávkování a způsob použití pro i.v. podání.
- Dávkování a způsob použití pro i.m. podání následuje.

Doporučená dávkování TIENAMu představují množství podávaného imipenemu za přítomnosti stejného množství cilastatinu v roztoku.

Celková denní dávka TIENAMu se řídí typem a závažností infekce a musí být podána ve stejně rozdělených dávkách se zřetelem na stupeň citlivosti patogenů, funkci ledvin a tělesnou hmotnost.

Intravenózní infuze

Dávkování pro dospělé s normální funkcí ledvin

Dávky uvedené v Tabulce 1 jsou pro pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu větší než 70 ml/min/1,73 m²) a s tělesnou hmotností větší než 70 kg. U pacientů s clearance kreatininu menší než 70 ml/min/1,73 m² (viz Tabulka 2) a/nebo s tělesnou hmotností menší než 70 kg musí být dávka snížena. Snížení dávky vzhledem k tělesné hmotnosti je obzvláště důležité pro pacienty s mnohem nižší tělesnou hmotností a/nebo se středně těžkým nebo těžkým selháváním ledvin.

Obecně je denní dávka (v mg imipenemu) 500 mg každých šest nebo osm hodin. U infekcí vyvolaných méně vnímavými mikroorganismy nebo u život ohrožujících stavů lze denní dávku zvýšit maximálně na 4 g/den nebo 50 mg/kg/den, podle toho, která hodnota je nižší.

Každá dávka TIENAMu i.v., která je menší než 500 mg, by se měla podávat intravenózní infuzí po dobu 20 až 30 minut. Každá dávka větší než 500 mg by měla být podávána po dobu 40–60 minut. U pacientů, kde se v průběhu infuze objeví nauzea, je třeba rychlost infuze snížit.

TABULKA 1

Intravenózní dávkovací schéma pro dospělé s normální funkcí ledvin a tělesnou hmotností větší než 70 kg*

Závažnost infekce	Dávka (mg imipenemu)	Dávkový interval	Celková denní dávka (g)
Mírná	250 mg	6 h	1 g
Střední	500 mg	8 h	1,5 g
	1 000 mg	12 h	2 g
Závažná – plně citlivé kmeny	500 mg	6 h	2 g
Závažná a/nebo život ohrožující – vyvolaná méně citlivými organismy (především některé kmeny <i>P. aeruginosa</i>)	1 000 mg	6–8 h	3–4 g

* U pacientů s tělesnou hmotností menší než 70 kg se musí provést další, přímo úměrné snížení podané dávky.

Pro vysokou antimikrobiální aktivitu TIENAMu se doporučuje, aby nejvyšší denní dávka nepřesahovala hodnotu 50 mg/kg/den nebo 4 g/den, podle toho, která dávka je nižší. Avšak pacienti s cystickou fibrózou a normálními renálními funkcemi byli léčeni TIENAMem v dílčích dávkách až 90 mg/kg/den, které však nepřesáhly celkově dávku 4 g/den.

Dávkování pro dospělé s poškozenou funkcí ledvin

Stanovení snížené dávky pro dospělé s poškozenou funkcí ledvin:

1. Celková denní dávka se na základě typu infekce vybere z Tabulky 1.
2. Z Tabulky 2 se vybere příslušná snížená dávka na základě denní dávky z Tabulky 1 a kategorie clearance kreatininu u pacienta (pro délku infuze viz Dávkování pro dospělé s normální funkcí ledvin).

TABULKA 2

Snížené dávkování TIENAMu i.v. u dospělých s poškozenou funkcí ledvin a tělesnou hmotností větší než 70 kg*

Celková denní dávka z Tabulky 1 (g/den)	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²) Dávka v mg (interval – hodiny)		
	41–70	21–40	6–20
1,0 g/den	250 (8)	250 (12)	250 (12)
1,5 g/den	250 (6)	250 (8)	250 (12)
2,0 g/den	500 (8)	250 (6)	250 (12)
3,0 g/den	500 (6)	500 (8)	500 (12)
4,0 g/den	750 (8)	500 (6)	500 (12)

* U pacientů s tělesnou hmotností menší než 70 kg musí být provedeno další, přímo úměrné snížení dávky.

Jestliže je použita dávka 500 mg u pacientů s clearance kreatininu 6–20 ml/min/1,73 m², může se vyskytnout zvýšené riziko křečí.

Pacienti s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m² by neměli dostávat TIENAM i.v., ledaže by byli v průběhu 48 hodin dialyzování.

Hemodialýza

Jestliže léčíte pacienty s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m², kteří jsou na hemodialýze, používejte dávkování doporučené pro pacienty s clearance kreatininu 6–20 ml/min/1,73 m² (viz Tabulka 2).

Jak imipenem, tak i cilastatin jsou během hemodialýzy z oběhu odstraněny. Pacient by měl obdržet TIENAM i.v. po hemodialýze a dále ve 12hodinových intervalech po konci hemodialyzačního výkonu. Pacienti na dialýze, zejména s anamnézou onemocnění CNS, se musí podrobně sledovat; pro pacienty na dialýze je TIENAM i.v. doporučený pouze tehdy, když prospěch vyváží potenciální riziko křečí (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení TIENAMu i.v. u pacientů na peritoneální dialýze.

Stav ledvin se nemusí u starších lidí přesně projevit na výsledcích měření sérové močoviny nebo kreatininu samotného. Doporučuje se vyšetření clearance kreatininu, aby poskytlo vodítko pro dávkování u těchto pacientů.

Clearance kreatininu

Je-li k dispozici pouze hladina kreatininu v séru, je možné použít následující vzorec (založený na pohlaví, hmotnosti a věku pacienta) k převodu této hodnoty na clearance kreatininu. Sérový kreatinin musí představovat ustálený stav (steady state) renálních funkcí.

Muži: (clearance kreatininu, ml/min) $\frac{\text{Hmotnost (kg)} \times (140 - \text{věk})}{72 \times \text{kreatinin v séru (mg/100 ml)}}$

Ženy: $0,85 \times$ výše uvedená hodnota

Dávkování pro děti

Pro děti se doporučuje následující schéma dávkování:

- děti o tělesné hmotnosti 40 kg a vyšší by měly dostávat dávky pro dospělé,
- děti pod 40 kg tělesné hmotnosti by měly dostávat 15 mg/kg v intervalech 6 hodin. Denní dávka by neměla přesáhnout 2 g.

Klinické údaje nejsou dostatečné k tomu, aby se mohlo doporučit podávání dětem ve věku méně než 1 rok nebo dětským pacientům se zhoršenými ledvinnými funkcemi (kreatinin v séru vyšší než 177 $\mu\text{mol/l}$).

TIENAM se nedoporučuje pro léčení meningitidy. Je-li vysloveno podezření na meningitidu, mělo by se použít jiné vhodné antibiotikum.

TIENAM se může použít u dětí se sepsí, pokud není podezření, že mají meningitidu.

Rozpouštění přípravku TIENAM i.v.

TIENAM i.v. pro intravenózní infuzi se dodává jako sterilní prášek ve 120ml lahvičkách obsahujících ekvivalent 500 mg imipenemu a ekvivalent 500 mg cilastatinu.

TIENAM i.v. se pufruje s bikarbonátem sodným za vzniku roztoků s hodnotou pH v rozmezí 6,5 až 8,5. Pokud se roztoky připraví a použijí podle pokynů, nedochází k žádné změně v hodnotě pH.

TIENAM i.v. 500 mg obsahuje 37,5 mg sodíku.

Sterilní prášek TIENAM i.v. se musí rozpouštět, jak je uvedeno v Tabulce 3. Je nutno jej protřepávat tak dlouho, až se získá čirý roztok. Různé odchylky v zabarvení, od bezbarvého až po žluté, neovlivňují účinnost přípravku.

TABULKA 3
Rozpouštění přípravku TIENAM i.v.

Dávka přípravku TIENAM i.v. (mg imipenemu)	Objem rozpouštědla, který je nutno přidat (ml)	Přibližná průměrná koncentrace přípravku TIENAM i.v. (mg imipenemu /ml)
--	--	---

500	100	5
-----	-----	---

Intramuskulární injekce

Intramuskulární forma TIENAMu může být použita jako alternativa intravenózní formy u těch infekcí, u kterých je intramuskulární terapie vhodná. Záleží na závažnosti infekce, citlivosti patogenů a celkovém stavu pacienta, dávka 500 mg může být aplikována každých 12 hodin.

Celková denní intramuskulární dávka větší než 1,5 g/den není doporučena. Pokud je nutné podat větší dávku, je třeba použít intravenózní formu a aplikaci.

Při léčbě uretritidy nebo cervicitidy způsobených *Neisseria gonorrhoeae*, které neprodukují penicilinázy, může být použita jedna dávka 500 mg TIENAMu i.m.

TIENAM i.m. musí být aplikován hluboko intramuskulárně do velkého svalu (jako je gluteální sval nebo laterální část stehna).

TIENAM i.m. může být podán bez redukce dávek pacientům, u kterých clearance kreatininu je ≥ 20 ml/min/1,73 m². TIENAM i.m. nebyl studován u pacientů, u kterých je clearance kreatininu menší než 20 ml/min/1,73 m².

Rozpouštění přípravku TIENAM i.m.

TIENAM i.m. se dodává ve formě sterilního prášku v lahvičkách obsahujících po rozpuštění ekvivalent 500 mg imipenemu a cilastatinu.

TIENAM i.m. 500 mg obsahuje 32 mg sodíku.

Aby se vytvořila suspenze, je nutno sterilní prášek TIENAM i.m. rozpustit s 1% lidokainem HCl (bez adrenalinu) buď ve vodě nebo ve fyziologickém roztoku, jak ukazuje Tabulka 4. Připravené suspenze přípravku TIENAM i.m. jsou bílé až slabě nažloutlé barvy.

PŘÍPRAVEK PRO INTRAMUSKULÁRNÍ APLIKACI NENÍ URČEN K INTRAVENÓZNÍMU PODÁNÍ.

TABULKA 4
Rozpouštění přípravku TIENAM i.m.

Dávka přípravku TIENAM i.m. (mg imipenemu)	Objem rozpouštědla, který je nutno přidat (ml)	Konečný objem (ml)
500	2	2,8

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na kteroukoli složku tohoto přípravku. Pacienti, u nichž se vyskytly reakce přecitlivělosti, jako například anafylaktické reakce po podání penicilinu nebo cefalosporinu.

Vzhledem k použití lidokainu hydrochloridu jako rozpouštědla je TIENAM i.m. kontraindikován u pacientů, kteří jsou hypersenzitivní na lokální anestetika amidového typu, u pacientů s infekcemi v místě podání injekce a u pacientů s těžkým šokem nebo poruchou srdečního vedení. (Další kontraindikace v příbalovém letáku pro lidokain hydrochlorid.)

Použití u dětí

Nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje, aby bylo možno doporučit použití přípravku TIENAM u dětí ve věku do jednoho roku ani u dětských pacientů s poruchou renální funkce (sérový kreatinin > 177 μmol/l).

Použití v těhotenství

Vhodné a dobře kontrolované studie u těhotných žen zatím nebyly provedeny. TIENAM lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převyšuje možné riziko pro plod.

Použití při kojení

Imipenem byl zjištěn v mateřském mléce. Jestliže je použití TIENAMu pokládáno za nezbytně nutné, musí pacientka přestat kojit.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Jsou určité klinické a laboratorní známky svědčící pro částečnou zkříženou alergii mezi TIENAMem a jinými beta-laktamovými antibiotiky, peniciliny a cefalosporiny. Závažné reakce (včetně anafylaxe) byly hlášeny u většiny beta-laktamových antibiotik. Před podáním TIENAMu je třeba provést pečlivou anamnézu týkající se předchozích reakcí přecitlivělosti na beta-laktamová antibiotika. Dojde-li k alergické reakci na TIENAM, přípravek se musí vysadit a musí se podniknout potřebná opatření.

Při podávání TIENAMu byla hlášena pseudomembranózní kolitida. Kolitida může sahát od mírných až k život ohrožujícím stavům. Antibiotika by se měla proto předepisovat s opatrností u osob s anamnézou gastrointestinálních onemocnění, zejména kolitid. Je velmi důležité brát v úvahu diagnózu pseudomembranózní kolitidy u pacienta, pokud se objeví průjem v souvislosti s použitím antibiotika. Zatímco studie ukazují, že jedinou primární příčinou kolitidy vyvolané antibiotiky je toxin produkovaný *Clostridium difficile*, je třeba vzít v úvahu i jiné příčiny.

Centrální nervový systém

Jako u jiných beta-laktamových antibiotik, byly hlášeny nežádoucí účinky na CNS, jako myoklonická aktivita, stavy zmatenosti nebo křeče, zejména když bylo překročeno dávkování stanovené podle stavu ledvinných funkcí a tělesné hmotnosti. Tyto poznatky byly získány nejčastěji u pacientů s poruchami CNS (např. mozkové léze nebo záchvaty v anamnéze) a/nebo s anamnézou snížení ledvinných funkcí, u nichž by mohlo dojít ke kumulaci podaného množství. Proto je třeba trvat na přesném dodržování doporučeného dávkovacího schématu, zejména u těchto pacientů (viz 4.2 Dávkování a způsob podání). Antikonvulzivní terapie by měla pokračovat u pacientů se známým výskytem záchvatu křečí.

Jestliže se vyskytne fokální třes, myoklonus nebo křeče, měl by být pacient neurologicky vyšetřen a zahájena antikonvulzivní terapie, pokud již nebyla započata dříve. Jestliže CNS příznaky pokračují, dávka TIENAMu by měla být snížena nebo podávání přerušeno.

Pacienti s clearance kreatininu $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ by neměli dostávat TIENAM, ledaže by byli v průběhu 48 hodin dialyzováni. Pro pacienty na hemodialýze se TIENAM doporučuje pouze v případech, když očekávaný prospěch převažuje nad možným rizikem záchvatů.

Lidokain HCl

Bezpečnost a účinnost lidokainu HCl závisí na správném dávkování, správné technice podání, dodržování bezpečnostních opatření a na připravenosti k řešení nouzových situací.

Lidokain HCl je nutno podávat opatrně osobám se známou citlivostí na některé léky (viz též 4.3 Kontraindikace). Pacienti s alergií na deriváty kyseliny paraaminobenzoové (prokain, tetrakain, benzokain atd.) nevykazovali zkříženou reaktivitu na lidokain hydrochlorid. Nejčastější mírné nežádoucí účinky, jako závratě nebo ospalost, jsou výsledkem mírného předávkování. Toto předávkování může být výsledkem rychlé absorpce lidokainu HCl. Absorpci lidokainu HCl do velkého oběhu stimuluje masáž po podání injekce. Tyto jevy jsou přechodného rázu. Injekci je nutno vždy podávat pomalu a často aspirovat. Aspirace se doporučuje, protože snižuje možnost

intravaskulární aplikace injekce, což pomáhá udržovat výskyt nežádoucích účinků a neúspěšné anestézie na minimu. Viz též bod 4.8 Nežádoucí účinky a 4.9 Předávkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Generalizované křeče byly popsány u pacientů, kteří dostávali ganciklovir a TIENAM i.v. Pokud možný přínos nepřevažuje nad riziky, neměly by tyto látky být užívány současně. Viz také 6.2 Inkompatibility.

TIENAM i.v. a i.m. nesmí být smíchán nebo přidán k jinému antibiotiku.

4.6 Těhotenství a kojení

Použití v těhotenství

Viz 4.3 Kontraindikace.

Použití při kojení

Viz 4.3 Kontraindikace.

Lidokain HCl

K dispozici nejsou žádné údaje, které by nasvědčovaly možnému nebezpečí pro plod, pokud se lidokain HCl během těhotenství použije podle pokynů. Pokud se lidokain HCl použije během porodu, je nutno si uvědomit, že stejně jako jiná anestetika prostupuje placentární bariérou. Koncentrace lidokainu HCl v pupečnickové krvi jsou nižší než koncentrace naměřené v oběhu matky. Po předávkování však nelze fetální depresi vyloučit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

K dispozici nejsou žádné konkrétní údaje. Některé z nežádoucích účinků, jako jsou psychické poruchy, zmatenost, záchvaty, závratě/vertigo, ospalost a bolesti hlavy, mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

TIENAM je obvykle dobře snášen. V kontrolovaných klinických studiích se zjistilo, že TIENAM je stejně dobře snášen jako cefazolin, cefalotin a cefotaxim. Nežádoucí účinky vedou vzácně k vysazení terapie a jsou obvykle mírné a přechodné; závažné nežádoucí účinky jsou vzácné. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly lokální reakce.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Erytém, místní bolestivost a indurace, tromboflebitida, horečka včetně lékové horečky, anafylaktické reakce.

Poruchy kůže a podkoží

Vyrážka, pruritus, kopřivka, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, angioedém, toxická epidermální nekrolýza (vzácně), exfoliativní dermatitida (vzácně), kandidóza.

Gastrointestinální poruchy

Nevolnost, zvracení, průjem, skvrnité zuby a/nebo jazyk. Stejně jako po použití ostatních širokospektrých antibiotik byla také hlášena pseudomembranózní kolitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Eozinofilie, leukopenie, neutropenie včetně agranulocytózy, trombocytopenie, trombocytóza, snížení hemoglobinu, pancytopenie, deprese kostní dřeně, prodloužení protrombinového času. U některých osob se může vyvinout pozitivita přímého Coombsova testu.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzestup sérových transamináz, bilirubinu a/nebo sérové alkalické fosfatázy, selhání jater (vzácně), hepatitida (vzácně) a fulminantní hepatitida (velmi vzácně).

Poruchy ledvin a močových cest

Oligurie/anurie, polyurie, akutní renální selhání (vzácně). Je těžko hodnotit úlohu TIENAMu při změnách ledvinných funkcí, protože obvykle již byly přítomny faktory predisponující k prerenálnímu zvýšení dusíku nebo ke zhoršení renálních funkcí.

Bylo pozorováno zvýšení sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi (BUN). Vyskytovalo se zbarvení moči, které je však bezvýznamné a nemělo by se zaměřovat s hematurii.

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy

Stejně jako u jiných beta-laktamových antibiotik, byly hlášeny nežádoucí účinky na CNS, jako myoklonická aktivita, psychické poruchy, včetně halucinací, stavy zmatenosti nebo křeče. Parestezie, encefalitida.

Smyslové orgány

Ztráta sluchu, narušení chuti.

Pacienti s granulocytopenií

Zdá se, že při léčbě TIENAMem i.v. se nauzea a/nebo zvracení ve vztahu k léku objevuje častěji u pacientů s granulocytopenií než u pacientů bez ní.

Při použití i.m. formy viz příbalová informace pro lidokain hydrochlorid.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné konkrétní informace o léčbě předávkování TIENAMem. Imipenem + cilastatin sodný je dialyzovatelný, avšak užitečnost této procedury při léčbě předávkování není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Karbapenemy – imipenem a inhibitor enzymu dehydropeptidáza-I
ATC kód: J01DH51

TIENAM je účinný inhibitor syntézy bakteriální buněčné stěny a má baktericidní účinek na široké spektrum patogenů – grampozitivních i gramnegativních, aerobních i anaerobních.

TIENAM sdílí s novějšími cefalosporiny a peniciliny široké spektrum aktivity proti gramnegativním kmenům, ale je jedinečný v tom, že si uchovává vysokou účinnost i proti grampozitivním kmenům. Tato vlastnost byla dosud spojena u dřívějších beta-laktamových antibiotik pouze s úzkým spektrem. Spektrum aktivity TIENAMu zahrnuje *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* a *Bacteroides fragilis* a různorodé skupiny problémových patogenů, běžně rezistentních na jiná antibiotika.

TIENAM je rezistentní proti degradaci bakteriálními beta-laktamázi, což jej činí účinným na vysoké procento organismů, jako je *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. a *Enterobacter* spp., které jsou přirozeně rezistentní na většinu beta-laktamových antibiotik.

Antibakteriální spektrum TIENAMu zahrnuje prakticky všechny klinicky významné patogeny. Kmeny, proti nimž je TIENAM obvykle aktivní *in vitro*, zahrnují:

Gramnegativní aeroby:

Achromobacter spp.

Klebsiella oxytoca

Acinetobacter spp.

Klebsiella ozaenae

(dříve <i>Mima-Herellea</i>)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Moraxella</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<i>Alcaligenes</i> spp.	(dříve <i>Proteus morganii</i>)
<i>Bordetella bronchicanis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	(včetně kmenů produkujících penicilinázu)
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Brucella melitensis</i>	<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>Pasteurella multoacida</i>
(dříve <i>Pseudomonas pseudomallei</i>)	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
<i>Burkholderia stutzeri</i>	<i>Proteus</i> spp.
(dříve <i>Pseudomonas stutzeri</i>)	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Campylobacter</i> spp.	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.	<i>Providencia</i> spp.
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Providencia alcalifaciens</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	(dříve <i>Proteus rettgeri</i>)
(dříve <i>Citrobacter diversus</i>)	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.**
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Salmonella</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Serratia</i> spp.
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Serratia proteamaculans</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	(dříve <i>Serratia liquefaciens</i>)
(včetně kmenů	<i>Serratia marcescens</i>
produkujících beta-laktamázu)	<i>Shigella</i> spp.
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Yersinia</i> spp. (dříve <i>Pasteurella</i>)
<i>Hafnia alvei</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

** *Stenotrophomonas maltophilia* (dříve *Xanthomonas maltophilia*, dříve *Pseudomonas maltophilia*) a některé kmeny *Burkholderia cepacia* (dříve *Pseudomonas cepacia*) nejsou všeobecně citlivé na TIENAM.

Grampozitivní aeroby:

<i>Bacillus</i> spp.	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Streptokoky</i> skupiny C
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptokoky</i> skupiny G
<i>Nocardia</i> spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Pediococcus</i> spp.	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Viridující streptokoky
(včetně kmenů produkujících	(včetně alfa a gama hemolytických kmenů)
penicilinázu)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
(včetně kmenů produkujících	
penicilinázu)	

Enterococcus faecium a meticilin rezistentní stafylokoky nejsou citlivé na TIENAM.

Gramnegativní anaeroby:

<i>Bacteroides</i> spp.	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Bacteroides distasonis</i>	(dříve <i>Bacteroides asaccharolyticus</i>)
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Prevotella bivia</i>
<i>Bacteroides ovatus</i>	(dříve <i>Bacteroides bivius</i>)

<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Prevotella disiens</i>
<i>Bacteroides uniformis</i>	(dříve <i>Bacteroides disiens</i>)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Bilophila wadsworthia</i>	(dříve <i>Bacteroides intermedius</i>)
<i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	(dříve <i>Bacteroides melaninogenicus</i>)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Veillonella</i> spp.

Grampozitivní anaeroby:

<i>Actinomyces</i> spp.	<i>Mobiluncus</i> spp.
<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Microaerophilic streptococcus</i>
<i>Clostridium</i> spp.	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Propionibacterium</i> spp.
<i>Lactobacillus</i> spp.	(včetně <i>P. acnes</i>)

Ostatní:

<i>Mycobacterium fortuitus</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
--------------------------------	--------------------------------

Testy *in vitro* ukazují, že imipenem účinkuje synergicky s aminoglykosidovými antibiotiky proti některým izolovaným kmenům *Pseudomonas aeruginosa*.

Testování citlivosti

Pro imipenem* byla zvolena následující kritéria, jejichž základem jsou hladiny imipenemu v krvi, kterých bylo dosaženo u člověka.

Kategorie	Průměr zóny (mm)	Doporučené kritérium pro MIC (mg/l)
Citlivé	≥ 16	≤ 4
Středně citlivé	14–15	8
Rezistentní	≤ 13	≥ 16

* Metoda Kirby-Bauer modifikovaná komisí National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Průměry zón jsou založeny na výsledcích získaných s použitím disku s 10 µg imipenemu.

Standardizované metody kontroly kvality vyžadují použití známých mikroorganismů. Při testování následujících kmenů by disk s 10 µg imipenemu měl ukázat tyto výsledky.

Kmen	ATCC	Rozsah velikosti zóny
<i>E. coli</i>	25922	26–32 mm
<i>P. aeruginosa</i>	27853	20–28 mm

Testy citlivosti pro níže uvedené kmeny, používané pro kontrolu kvality, by měly ukázat MIC v následujících rozmezech.

Kmen	ATCC	MIC (µg/ml)
<i>E. coli</i>	25922	0,06–0,25
<i>S. aureus</i>	29213	0,015–0,06
<i>E. faecalis</i>	29212	0,5–2,0
<i>P. aeruginosa</i>	27853	1,0–4,0

Pro anaerobní bakterie může být MIC stanovena s použitím agarů nebo bujónů (včetně mikrodilučních metod).

Mezní hodnoty

Obecné mezní hodnoty MIC testu vnímavosti k oddělení citlivých (S) patogenů od rezistentních (R) patogenů jsou $S \leq 4 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 16 \mu\text{g/ml}$.

Pro *Haemophilus* spp.: $S \leq 4 \mu\text{g/ml}$, mezní hodnota MIC R není definována.

Pro *Neisseria gonorrhoeae* nejsou mezní hodnoty MIC definovány.

Pro *Streptococcus pneumoniae* $S \leq 0,12 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 1 \mu\text{g/ml}$.

Pro jiné streptokoky než *S. pneumoniae* nejsou mezní hodnoty MIC definovány.

Vnímavost

Prevalence rezistence se u vybraných druhů může lišit geograficky i v čase, je žádoucí opatřit si, zvláště při léčbě těžkých infekcí, informace o rezistenci z místních zdrojů. Informace uvedené níže slouží pouze jako vodítko ohledně pravděpodobnosti, zda je daný mikroorganismus vůči přípravku TIENAM vnímavý.

Mikroorganismus	Prevalence rezistence (rozmezí) [Evropská unie]
VNÍMAVÉ	
Grampozitivní aeroby:	
<i>Bacillus</i> spp.	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 až 7%
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Nocardia</i> spp.	
<i>Pediococcus</i> spp.	
<i>Staphylococcus aureus</i> (vnímavý vůči meticilinu, včetně kmenů produkujících penicilinázu)	0%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (vnímavý vůči meticilinu, včetně kmenů produkujících penicilinázu)	0 až 7%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0%
<i>Streptococcus agalactiae</i> *	
<i>Streptococcus</i> skupiny C	
<i>Streptococcus</i> skupiny G	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , PRSP	0 až 83%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	
Streptokoky ze skupiny viridans* (včetně alfa a gama hemolytických kmenů)	
Gramnegativní aeroby:	
<i>Achromobacter</i> spp.	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 až 67%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0 až 50%
<i>Alcaligenes</i> spp.	
<i>Bordetella bronchicanis</i>	
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Brucella melitensis</i>	
<i>Burkholderia pseudomallei</i> (dříve <i>Pseudomonas pseudomallei</i>)	
<i>Burkholderia stutzeri</i> (dříve <i>Pseudomonas stutzeri</i>)	
<i>Campylobacter</i> spp.	
<i>Capnocytophaga</i> spp.	
<i>Citrobacter freundii</i>	0%

<i>Citrobacter koseri</i> (dříve <i>Citrobacter diversus</i>)	0%
<i>Eikenella corrodens</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 až 13%
<i>Escherichia coli</i>	0%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i> (včetně kmenů produkujících beta-laktamázu)*	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *	
<i>Hafnia alvei</i>	0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0%
<i>Klebsiella ozaenae</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0%

<i>Morganella morganii</i> (dříve <i>Proteus morganii</i>)	0 až 7%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (včetně kmenů produkujících penicilinázu)*	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella</i> spp.	0%
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0%
<i>Proteus vulgaris</i>	0 až 8%
<i>Providencia alcalifaciens</i>	
<i>Providencia rettgeri</i> (dříve <i>Proteus rettgeri</i>)	0 až 20%
<i>Providencia stuartii</i>	0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 až 20%
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Pseudomonas putida</i>	
<i>Salmonella</i> spp.	0%
<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Serratia</i> spp.	
<i>Serratia proteamaculans</i> (dříve <i>Serratia liquefaciens</i>)	
<i>Serratia marcescens</i>	0%
<i>Shigella</i> spp.	0%
<i>Yersinia</i> spp. (dříve <i>Pasteurella</i>)	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	
Grampozitivní anaeroby:	
<i>Actinomyces</i> spp.	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	
<i>Clostridium</i> spp.	0%
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Eubacterium</i> spp.	
<i>Lactobacillus</i> spp.	
<i>Mobiluncus</i> spp.	
<i>Microaerophilic streptococcus</i>	
<i>Peptococcus</i> spp.	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0%
<i>Propionibacterium</i> spp. (včetně <i>P. acnes</i>)	
Gramnegativní anaeroby:	
<i>Bacteroides</i> spp.	6%
<i>Bacteroides distasonis</i>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	0 až 7%

<i>Bacteroides ovatus</i>	
<i>Bacteroides thetataomicron</i>	0%
<i>Bacteroides uniformis</i>	
<i>Bacteroides vulgatus</i>	
<i>Bilophila wadsworthia</i>	
<i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (dříve <i>Bacteroides asaccharolytica</i>)	
<i>Prevotella bivia</i> (dříve <i>Bacteroides bivius</i>)	
<i>Prevotella disiens</i> (dříve <i>Bacteroides disiens</i>)	
<i>Prevotella intermedia</i> (dříve <i>Bacteroides intermedius</i>)	
<i>Prevotella melaninogenica</i> (dříve <i>Bacteroides melaninogenicus</i>)	
<i>Veillonella</i> spp.	

Jiné:	
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	
REZISTENTNÍ	
Grampozitivní aeroby:	
<i>Enterococcus faecium</i>	
Meticilin-rezistentní stafylokoky	
Gramnegativní aeroby:	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dříve <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dříve <i>Pseudomonas maltophilia</i>)	
Některé kmeny <i>Burkholderia cepacia</i> (dříve <i>Pseudomonas cepacia</i>)	

* Mezní hodnota rezistence není definována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózní podávání

Imipenem

Lék byl testován u zdravých dobrovolníků. 20 minut po podání intravenózní infuze TIENAMu dosáhne koncentrace imipenemu nejvyšších hodnot – 12 až 20 µg/ml při dávce 250 mg, 21 až 58 µg/ml při dávce 500 mg a 41 až 83 µg/ml při dávce 1 000 mg. Průměrné hodnoty koncentrace imipenemu v plazmě po podání dávek 250, 500, 1 000 mg jsou: 17, 39 a 66 µg/ml. Při těchto dávkách klesne hladina imipenemu v plazmě (jeho antimikrobiální aktivita) pod 1 µg/ml do 4–6 hodin.

Plazmatický poločas trvá 1 hodinu. Asi 70 % podaného antibiotika se v nezměněném stavu objevilo v moči do 10 hodin, další exkrece močí nebyla detekována. Koncentrace imipenemu v moči překračuje 10 µg/ml po 8 hodinách po podání dávky 500 mg.

Zbytek podané dávky se objeví v moči jako antimikrobiálně inaktivní metabolity, vylučování imipenemu stolicí je v podstatě nulové.

Podáváme-li TIENAM každých 6 hodin pacientům s normální renální funkcí, nebylo pozorováno ukládání imipenemu v plazmě nebo moči. Při současném podávání TIENAMu a probenecidu došlo k minimálnímu zvýšení plazmatických hladin imipenemu a k prodloužení jeho plazmatického poločasu. Nemetabolizovaný imipenem v moči klesl na 60 % dávky.

Když pacient užívá pouze samotný imipenem, je tato látka metabolizována v ledvinách dehydropeptidázou-I. Individuální hladiny v moči se pohybovaly v rozmezí 5–40 %, průměrně pak 15–20 % (hodnoty, které uvádějí některé studie).

Imipenem se z 20 % váže na sérové proteiny.

Cilastatin

Cilastatin je specifickým inhibitorem dehydropeptidázy-I, efektivně tak inhibuje metabolismus imipenemu. Společné podávání cilastatinu s imipenemem tedy umožňuje dosáhnout léčebné antibakteriální hladiny imipenemu jak v plazmě, tak i v moči.

20 minut po podání intravenózní infuze TIENAMu dosáhne koncentrace cilastatinu nejvyšších hodnot – 21 až 55 µg/ml při dávce 500 mg, 56 až 88 µg/ml při dávce 1 000 mg. Průměrné hodnoty koncentrace cilastatinu v plazmě po aplikaci dávek 250, 500 a 1 000 mg jsou: 22, 42 a 72 µg/ml. Plazmatický poločas trvá přibližně 1 hodinu. Asi 70–80 % dávky se v nezměněné formě objeví v moči do 10 hodin po podání TIENAMu, další exkrece močí nebyla detekována. Přibližně 10 % se vylučuje jako N-acetyl metabolit, jeho inhibiční aktivita vzhledem k dehydropeptidáze je srovnatelná s aktivitou cilastatinu. Aktivita dehydropeptidázy v ledvinách se vrací krátce po vyloučení cilastatinu z krevního oběhu k normálním hodnotám.

Současné podávání TIENAMu a probenecidu zdvojnásobuje plazmatickou hladinu a plazmatický poločas cilastatinu, nemá to však vliv na množství cilastatinu vyloučeného močí.

Asi 40 % cilastatinu se váže na sérové proteiny.

Intramuskulární podávání

Imipenem

Po intramuskulární aplikaci TIENAMu (dávky 500 nebo 750 mg) s lidokainem (1%) dosáhnou plazmatické hladiny imipenemu do 2 hodin nejvyšších hodnot, průměrné hladiny se pohybují okolo 10, resp. 12 µg/ml. Srovnáme-li s intravenózním podáváním, v tomto případě je biologická dostupnost přibližně 75 %. Absorpce imipenemu ze svalu pokračuje asi 6–8 hodin. Výsledkem jsou plazmatické hladiny imipenemu překračující 2 µg/ml po dobu minimálně 6, resp. 8 hod. Tyto koncentrace jsou vyšší než MIC 90 (minimální inhibiční koncentrace) pro klinicky důležité patogeny včetně gramnegativních aerobních i anaerobních tyčinek (např. *Serratia* spp., *Actinobacter* spp. a *Bacteroides fragilis*) a včetně grampozitivních koků (s výjimkou enterokoků). Intramuskulární podávání TIENAMu 500 mg resp. 750 mg každých 12 hodin způsobuje nepatrné ukládání imipenemu.

Hladina imipenemu v moči stoupá přes 10 µg/ml 12 hodin po intramuskulární aplikaci TIENAMu 500 mg, resp. 750 mg. Celková exkrece imipenemu močí činí asi 50 % podané dávky.

Cilastatin

Po intramuskulární aplikaci TIENAMu (dávky 500 nebo 750 mg) s lidokainem (1%) dosáhnou hladiny cilastatinu v plazmě průměrně hodnot 24, resp. 33 µg/ml. Tyto hladiny jsou dosaženy v průběhu 1 hodiny. Ve srovnání s intravenózní aplikací TIENAMu je v tomto případě biologická dostupnost 95 %. Absorpce cilastatinu ze svalu je plně ukončena v průběhu 4 hodin. Podáváme-li TIENAM 500, resp. 750 mg dvakrát denně intramuskulárně, nepozorujeme žádné ukládání cilastatinu. V moči se objeví přibližně 75 % intramuskulární dávky TIENAMu.

TABULKA 5**Koncentrace imipenemu v plazmě po intravenózní resp. intramuskulární aplikaci (µg/ml)**

Čas	750 mg		500 mg	
	i.v.	i.m.	i.v.	i.m.
25 min	57,0	6,7	45,1	6,0
1 hod	28,1	10,0	21,6	9,4
2 hod	12,0	11,4	10,0	9,9
4 hod	3,4	7,3	2,6	5,6
6 hod	1,1	3,8	0,6	2,5
12 hod	ND*	0,8	ND*	0,5

* ND – nedetekovatelné (< 0,3 µg/ml)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech ukázaly, že toxicita imipenemu samotného se projevila pouze na ledvinách. U králíků a opic dostávajících vysoké dávky imipenemu byla pozorována nefrotoxicita (charakterizovaná nekrózou proximálních tubulů). Žádný nežádoucí účinek nebyl pozorován po intravenózním podání cilastatinu potkanům nebo opicím v dávkách až do 500 mg/kg/den po dobu 14 dnů a 5 týdnů. Společné podávání cilastatinu a imipenemu v poměru 1 : 1 zabránilo nefrotoxickému efektu imipenemu u králíků a opic, dokonce i když dávka imipenemu byla 360 mg/kg/den u králíků nebo 180 mg/kg/den u opic (dávky, které byly nefrotoxické při samostatném podávání imipenemu). Tento protektivní účinek byl pozorován u opic po dobu 6 měsíců během společného podávání.

Genotoxické studie – žádný z testů neukázal jakékoliv genetické poškození.

Teratologické studie s imipenemem a cilastatinem v dávkách až 11krát vyšších než je obvyklá lidská intravenózní dávka u gravidních myší a potkanů během období organogeneze neukázaly žádné známky teratogenicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

TIENAM i.v. 500 mg: hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

TIENAM i.v. je chemicky inkompatibilní s laktátem a nesmí být rozpouštěn v roztoku, který obsahuje laktát. TIENAM i.v. ale může být podáván i.v. systémem, kterým je zároveň podáván roztok laktátu.

6.3 Doba použitelnosti

TIENAM i.v. 500 mg – 2 roky
TIENAM i.m. 500 mg – 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v suchu, při teplotě do 25 °C, v dobře uzavřeném obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátka, hliníkový kryt, chránič z plastické hmoty, samostatně balený spojovací nástavec z plastické hmoty (pro TIENAM i.v 500 mg), krabička.

Velikost balení:

TIENAM i.v. 500 mg – 5 lahviček

TIENAM i.m. 500 mg – 1 lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rozpouštění – Intravenózní roztoky

Viz část Rozpouštění přípravku TIENAM i.v., bod 4.2 Dávkování a způsob podání.

Stabilita TIENAMU i.v.

Tabulka 6 udává období stability pro TIENAM i.v., pokud byl rozpuštěn zvoleným infuzním roztokem a uchován při teplotě do 25 °C nebo v chladničce.

TABULKA 6
Stabilita rozpuštěného TIENAMu i.v.

Rozpouštědlo	Doba stability	
	Pokožová teplota (25 °C)	Chladnička (4 °C)
Fyziologický roztok	4 h	24 h
5% glukóza ve vodě	4 h	24 h
10% glukóza ve vodě	4 h	24 h
5% glukóza + 0,9% NaCl	4 h	24 h
5% glukóza + 0,45% NaCl	4 h	24 h
5% glukóza + 0,225% NaCl	4 h	24 h
5% glukóza + 0,15% KCl	4 h	24 h
Mannitol 5% a 10%	4 h	24 h

Rozpouštění – Intramuskulární injekce

Viz část Rozpouštění přípravku TIENAM i.m., bod 4.2 Dávkování a způsob podání.

Stabilita TIENAMu i.m.

Rozpuštěnou suspenzi je třeba použít do jedné hodiny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

TIENAM i.v. 500 mg: 15/104/87-A/C

TIENAM i.m. 500 mg: 15/104/87-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.1.1987/26.8.1992/28.3.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.3.2007

[®] Registrovaná ochranná známka MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N. J., U.S.A.