

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TIENAM® 500 mg/500 mg i.v.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TIENAM 500 mg/500 mg i.v. obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg a cilastatinum natricum odpovídající cilastatinum 500 mg.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku

Popis přípravku: sterilní slabě nažloutlý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce vyvolané mikroorganismy vnímavými vůči přípravku TIENAM:

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Celková denní dávka přípravku TIENAM 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.

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 přípravku TIENAM, 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 přípravku TIENAM 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 přípravkem TIENAM 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 přípravku TIENAM 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 přípravek TIENAM, ledaže by byli v průběhu 48 hodin dialyzováni.

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 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 doporučený pouze tehdy, když prospěch vyváží potenciální riziko křečí (viz bod 4.4).

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení přípravku TIENAM 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 × výše uvedená hodnota

Dávkování pro děti

Pro děti se doporučuje následující schéma dávkování:

- a) děti o tělesné hmotnosti 40 kg a vyšší by měly dostávat dávky pro dospělé,
- b) 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 μmol/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

TIENAM pro intravenózní infuzi se dodává jako sterilní prášek ve 115ml nebo 20ml lahvičkách obsahujících ekvivalent 500 mg imipenemu a ekvivalent 500 mg cilastatinu.

TIENAM 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 500 mg obsahuje 37,5 mg sodíku.

Rozpouštění přípravku ve 115ml lahvičce

Sterilní prášek TIENAM se musí rozpouštět se 100 ml rozpouštědla. Je nutno jej protřepávat tak dlouho, až se získá čirý roztok. Různé odchylky v zabarvení, od bezbarvého až po žluté, neovlivňují účinnost přípravku. Přibližná průměrná koncentrace přípravku TIENAM je pak 5 mg/ml (imipenemu).

Rozpouštění přípravku ve 20ml lahvičce

Obsah injekční lahvičky musí být převeden na suspenzi a přenesen do 100 ml vhodného infuzního roztoku. Navrhovaný postup je následující: Přidejte přibližně 10 ml vhodného infuzního roztoku (viz bod 6.6) do injekční lahvičky. Dobře protřepejte a převedte získanou suspenzi do nádoby s infuzním roztokem.

UPOZORNĚNÍ: SUSPENZE NENÍ URČENA PŘÍMO K INFUZI.

Opakujte s dalšími 10 ml infuzního roztoku, abyste zajistili úplné převedení obsahu injekční lahvičky do infuzního roztoku. Výslednou směs míchejte, dokud nezískáte čirý roztok.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na kteroukoli složku přípravku TIENAM.

Pacienti, u nichž se vyskytly reakce přecitlivělosti, jako například anafylaktické reakce po podání penicilinu nebo cefalosporinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Jsou určité klinické a laboratorní známky svědčící pro částečnou zkříženou alergii mezi přípravkem TIENAM a jinými beta-laktamovými antibiotiky, peniciliny a cefalosporiny. Závažné reakce (včetně

anafylaxe) byly hlášeny u většiny beta-laktamových antibiotik. Před podáním přípravku TIENAM 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 přípravku TIENAM byla hlášena pseudomembranózní kolitida. Kolitida může sahat 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.

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). (Viz také Dávkování pro děti v bodě 4.2.)

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 bod 4.2). 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 přípravku TIENAM by měla být snížena nebo podávání přerušeno.

Pacienti s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m² 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Generalizované křeče byly popsány u pacientů, kteří dostávali ganciklovir a přípravek TIENAM. Pokud možný přínos nepřevažuje nad riziky, neměly by tyto látky být užívány současně.

Během post-marketingového sledování byly při současném podávání s karbapenemovými antibiotiky hlášeny snížené sérové hladiny kyseliny valproové a v některých případech se objevily prudké nástupy křečí. Pokud se podává imipenem současně s kyselinou valproovou, měl by se zvážit pečlivý monitoring sérových hladin kyseliny valproové.

Viz také 6.2.

4.6 Těhotenství a kojení

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 přípravku TIENAM pokládáno za nezbytně nutné, musí pacientka přestat kojit.

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 bolest 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.

Četnosti nežádoucích účinků jsou rozříděny následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Vyšetření

Časté: zvýšení sérových transamináz, bilirubinu a/nebo sérové alkalické fosfatázy.

Méně časté: pozitivní přímý Coombsův test, zvýšení sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi, snížení hemoglobinu, prodloužení protrombinového času.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: eosinofilie, trombocytóza.

Méně časté: leukopenie, trombocytopenie.

Vzácné: neutropenie včetně agranulocytóza, pancytopenie.

Velmi vzácné: deprese kostní dřeně.

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy

Méně časté: psychické poruchy včetně halucinací, ospalosti, závratí, somnolence, bolesti hlavy.

Vzácné: myoklonus, stavy zmatenosti, křeče, parestzie, encefalitida, fokální tremor, zkrleslá chuť.

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: ztráta sluchu.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nevolnost, zvracení (zejména u pacientů s granulocytopenií), průjem.

Méně časté: skvrnitá zuby a/nebo jazyk, pseudomembranózní kolitida.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: oligurie/anurie, polyurie, akutní renální selhání.

Velmi vzácné: změna barvy moči (neškodná, nezaměňovat s hematurií), prerenální azotemie, poškození renálních funkcí.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: vyrážka.

Méně časté: erytém, kopřivka, pruritus.

Vzácné: angioedém, závažné změny kůže jako erythema exsudativum multiforme, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza.

Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom.

Infekce a infestace

Vzácné: superinfekce rezistentními bakteriemi (např. Xanthomonas maltophilia, Candida spp.).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: místní bolestivost a indurace, horečka včetně lékové horečky.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktické reakce.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: selhání jater.

Velmi vzácné: fulminantní hepatitida.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: J01DH51

Farmakoterapeutická skupina: Beta-laktamová antibiotika

Přípravek TIENAM je širokospektré beta-laktamové antibiotikum ve formě intravenózní infuze. Přípravek TIENAM sestává ze dvou složek: (1) imipenem, první antibiotikum z nové třídy beta-laktamových antibiotik thienamycinů; a (2) cilastatinu sodného, specifického inhibitoru enzymů, který blokuje metabolismus imipenemu v ledvinách a následně zvyšuje koncentraci intaktního imipenemu v močovém ústrojí. Imipenem a cilastatin sodný jsou v přípravku TIENAM obsaženy v hmotnostním poměru 1 : 1.

Thienamycinová třída antibiotik, ke kterým patří imipenem, je charakterizována širokým spektrem silné antibakteriální aktivity, širším než zajišťují ostatní studovaná antibiotika.

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 přípravku TIENAM 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-laktamázami, 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 přípravku TIENAM zahrnuje prakticky všechny klinicky významné patogeny. Kmeny, proti nimž je TIENAM obvykle aktivní *in vitro*, zahrnují:

Gramnegativní aeroby:

Achromobacter spp.

Acinetobacter spp.

(dříve *Mima-Herellea*)

Aeromonas hydrophila

Alcaligenes spp.

Bordetella bronchicanis

Klebsiella oxytoca

Klebsiella ozaenae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella spp. *Morganella morganii*

(dříve *Proteus morganii*)

Neisseria gonorrhoeae

<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>)

Fusobacterium spp.
Fusobacterium necrophorum
Fusobacterium nucleatum

Prevotella melaninogenica
(dříve *Bacteroides melaninogenicus*)
Veillonella spp.

Grampozitivní anaeroby:

Actinomyces spp.
Bifidobacterium spp.
Clostridium spp.
Clostridium perfringens
Eubacterium spp.
Lactobacillus spp.

Mobiluncus spp.
Microaerophilic streptococcus
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.
(včetně *P. acnes*)

Ostatní:

Mycobacterium fortuitus

Mycobacterium smegmatis

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 rozmezích.

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 ≤ 4 µg/ml, R ≥ 16 µg/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.	
Microaerophilic streptococcus	
<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

Imipenem

Lék byl testován u zdravých dobrovolníků. 20 minut po podání intravenózní infuze přípravku TIENAM 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.

Tabulka 3
Průměrná intravenózní plazmatická koncentrace imipenemu
(µg/ml)

Čas	750 mg	500 mg
25 min	57,0	45,1
1 hod	28,1	21,6
2 hod	12,0	10,0
4 hod	3,4	2,6
6 hod	1,1	0,6
12 hod	ND*	ND*

*ND: není detekovatelné (< 0,3 µg/ml)

Plazmatický poločas trvá 1 hodinu. Asi 70 % podaného antibiotika se v nezměněném stavu objevilo v moči do 10 hodin, další exkrece moči 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 přípravku TIENAM 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 přípravku TIENAM 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 přípravku TIENAM, další exkrece moči 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 přípravku TIENAM a probenecidu zdvojnásobuje plazmatickou hladinu a plazmatický poločas cilastatinu, nemá to však vliv na množství cilastatinu vyloučeného moči.

Asi 40 % cilastatinu se váže na sérové proteiny.

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 nekrozou 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 byly provedeny v řadě testů na bakteriích a savcích *in vivo* a *in vitro*. Žádný z testů neukázal jakékoliv genetické poškození.

V klinických studiích s imipenemem a cilastatinem v dávkách až 11krát vyšších než je obvyklá lidská intravenózní dávka, nebyl pozorován u gravidních myší a potkanů během období organogeneze teratogenní účinek .

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhlíčan sodný

6.2 Inkompatibility

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

TIENAM nesmí být smíchán nebo přidán k jinému antibiotiku.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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, krabička.

Velikost balení:

Tienam 500mg/500mg i.v.	115 ml injekční lahvičky v balení po 5 ks
Tienam 500mg/500mg i.v.	20 ml injekční lahvičky v balení po 25 ks
Tienam 500mg/500mg i.v.	20 ml injekční lahvičky balení po 10 ks

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rozpouštění

Viz část Rozpouštění přípravku TIENAM, bod 4.2 .

Stabilita přípravku TIENAM

Tabulka 4 udává období stability pro přípravek TIENAM, pokud byl rozpuštěn zvoleným infuzním roztokem a uchován při teplotě do 25 °C nebo v chladničce.

Tabulka 4
Stabilita rozpuštěného přípravku TIENAM

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/104/87-A/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.1.1987/28.3.2007

10. DATUM REVIZE TEXTU: 12/01/2011