

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Σημείωση: Κατά τη στιγμή έκδοσης της απόφασης της Επιτροπής, η εν λόγω ΠΧΠ, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης συνιστούν την ισχύουσα εκδοχή.

Μετά την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, θα επικαιροποιήσουν τις πληροφορίες του προϊόντος. Συνεπώς, η εν λόγω ΠΧΠ, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ενδέχεται να μην αντιστοιχούν στο ισχύον κείμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PRIMAXIN και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 500 mg/500 mg σκόνη για διάλυμα προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική ιμιπενέμη ισοδύναμη με 500 mg άνυδρης ιμιπενέμης και νατριούχο σιλαστατίνη ισοδύναμη με 500 mg σιλαστατίνης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει διτανθρακικό νάτριο ισοδύναμο με περίπου 1.6 mEq νατρίου (περίπου 37.6 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για διάλυμα προς έγχυση.

Σκόνη χρώματος λευκού προς ανοικτό κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PRIMAXIN ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1):

- επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- βαριάς μορφής πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής και της πνευμονίας σχετιζόμενης με τη χρήση αναπνευστήρα
- λοιμώξεις περιγεννητικές και μετά τον τοκετό
- επιπλεγμένες λοιμώξεις των ουροφόρων οδών
- επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών ιστών

Το PRIMAXIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό για τον οποίο υπάρχει η υπόνοια ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Θεραπεία ασθενών με βακτηριαιμία η οποία συμβαίνει σε συσχέτιση ή υποψία συσχέτισης με οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναγράφονται ανωτέρω.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία για το PRIMAXIN αναπαριστά την ποσότητα της ιμιπενέμης/ σιλαστατίνης που πρόκειται να χορηγηθεί.

Η ημερήσια δόση του PRIMAXIN θα πρέπει να βασίζεται στον τύπο και τη βαρύτητα της λοίμωξης στο παθογόνο (α), που έχει απομονωθεί, τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς και το σωματικό βάρος (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 5.1).

Ενήλικες και έφηβοι

Για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >70 ml/min/1.73 m²), το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι:

500 mg/500 mg κάθε 6 ώρες Η
1000 mg/1000 mg κάθε 8 ώρες Η κάθε 6 ώρες

Επί υποψίας ή αποδεδειγμένων λοιμώξεων προκαλούμενων από λιγότερο ευαίσθητα είδη βακτηρίων (όπως *Pseudomonas aeruginosa*) και πολύ σοβαρών λοιμώξεων (π.χ. σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό) συνιστάται να χορηγείται θεραπεία με 1.000 mg/1.000 mg χορηγούμενα κάθε 6 ώρες.

Μείωση της δόσης είναι απαραίτητη όταν:

- η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≤70 ml/min/1.73 m² (βλέπε Πίνακα 1) ή
- το σωματικό βάρος είναι <70 kg. Η αναλογούσα δόση για ασθενείς <70 kg θα υπολογισθεί χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς (kg)} \times \text{καθιερωμένη δόση}}{70 \text{ (kg)}}$$

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει 4.000 mg/4.000 mg ημερησίως.

Νεφρική διαταραχή

Για τον καθορισμό της μειωμένης δόσης για ενήλικες με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία:

1. Πρέπει να επιλέγεται η συνολική ημερήσια δόση (π.χ. 2.000/2.000, 3.000/3.000, ή 4.000/4.000 mg) που θα μπορούσε συνήθως να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
2. Από τον πίνακα 1 επιλέγεται το κατάλληλο μειωμένο δοσολογικό σχήμα σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς. (Για τους χρόνους έγχυσης βλέπε Μέθοδος χορήγησης).

Πίνακας 1: Μειωμένη δόση σε ενήλικες με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και σωματικό βάρος ≥70 kg*

Συνολική ημερήσια δόση για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (mg/ημέρα)	Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1.73 m ²) Δόση σε mg (μεσοδιάστημα σε hrs)		
	41-70	21-40	6-20
	Δόση σε mg (μεσοδιάστημα σε hrs)		
2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Θα πρέπει να γίνει μία περαιτέρω ανάλογη μείωση της χορηγούμενης δόσης για ασθενείς με σωματικό βάρος <70 kg. Η αναλογούσα δόση για ασθενείς <70 kg θα υπολογισθεί διαιρώντας το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενή (σε kg) με τα 70 kg και πολλαπλασιάζοντας με την αντίστοιχη δόση για τη συνιστώμενη ένδειξη στον Πίνακα 1

** Όταν χρησιμοποιείται η δόση των 500 mg/500 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης από 6 έως 20 ml/min/1.73 m², μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων.

Ασθενείς με μία κάθαρση κρεατινίνης ≤5 ml/min/1.73 m²

Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν PRIMAXIN εκτός αν τεθούν σε αιμοκάθαρση εντός 48 ωρών.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση

Όταν θεραπεύετε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $\leq 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ οι οποίοι ευρίσκονται υπό αιμοκάθαρση χρησιμοποιείτε τη συνιστώμενη δόση για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης από 6 έως $20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (βλέπε πίνακα 1).

Τόσο η ιμιπενέμη όσο και η σιλαστατίνη απομακρύνονται από την κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει το PRIMAXIN μετά την αιμοκάθαρση και σε μεσοδιαστήματα 12 ωρών με το χρόνο να μετράει από το πέρας της συγκεκριμένης συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα αυτοί με υποκείμενη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Για ασθενείς υπό αιμοκάθαρση το PRIMAXIN συνιστάται μόνο όταν το όφελος υπερκαλύπτει το δυνητικό κίνδυνο των επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να συνιστάται η χρήση του PRIMAXIN σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση.

Ηπατική διαταραχή

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας ≥ 1 έτους

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 1 έτους, η συνιστώμενη δόση είναι 15/15 ή 25/25 mg/kg/δόση χορηγούμενη κάθε 6 ώρες.

Σε λοιμώξεις όπου υπάρχει υποψία ή είναι αποδεδειγμένα προκαλούμενες από λιγότερο ευαίσθητα είδη βακτηρίων (όπως *Pseudomonas aeruginosa*) και σε πολύ σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό) συνιστάται να χορηγείται θεραπεία με 25 /25 mg/kg χορηγούμενα κάθε 6 ώρες.

,

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας < 1 έτους

Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να συσταθεί χορήγηση σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους,

Παιδιατρικός πληθυσμός με νεφρική διαταραχή

Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να συσταθεί χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική διαταραχή (κρεατινίνη ορού $> 2 \text{ mg/dl}$). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Μέθοδος χορήγησης

Το PRIMAXIN θα πρέπει να ανασυσταθεί και να διαλυθεί περαιτέρω (βλέπε παραγράφους 6.2, 6.3 και 6.6) πριν τη χορήγηση. Κάθε δόση $\leq 500 \text{ mg}/500 \text{ mg}$ θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 20 έως 30 λεπτών. Κάθε δόση $> 500 \text{ mg}/500 \text{ mg}$ θα πρέπει να εγχέεται σε διάστημα 40 έως 60 λεπτών. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ναυτία κατά τη διάρκεια της έγχυσης, θα πρέπει να χαμηλώνει ο ρυθμός της έγχυσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα τύπου καρβαπενέμης
- Βαριάς μορφής υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση, βαριάς μορφής δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο τύπο βήτα-λακταμικού αντιβακτηριακού παράγοντα (π.χ. πενικιλίνες ή κεφαλοσπορίνες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Για την επιλογή της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καταλληλότητα της χρήσης ενός αντιβακτηριακού παράγοντα τύπου καρβαπενέμης με βάση παράγοντες όπως η βαρύτητα της λοίμωξης, ο επιπολασμός της αντίστασης σε άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες και ο κίνδυνος επιλογής για ανθεκτικά στις καρβαπενέμες βακτήρια.

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με βήτα-λακτάμες. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιο πιθανό να συμβούν σε ασθενείς με ιστορικό ευαισθησίας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Πριν την έναρξη της θεραπείας με PRIMAXIN, θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά το θέμα της ύπαρξης προηγούμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε καρβαπενέμες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, άλλες βήτα-λακτάμες και άλλα αλλεργιογόνα (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν συμβεί μία αλλεργική αντίδραση στο PRIMAXIN, διακόψτε τη θεραπεία αμέσως. **Οι βαριάς μορφής αναφυλακτικές αντιδράσεις απαιτούν άμεση επείγουσα θεραπεία.**

Ηπατικά

Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη λόγω του κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (όπως αύξηση των τρανσαμινασών, ηπατική ανεπάρκεια και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα).

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική νόσο: σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη. Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αιματολογικά

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη μπορεί να διαπιστωθεί θετική άμεση ή έμμεση δοκιμασία Coombs.

Αντιβακτηριακό φάσμα

Το αντιβακτηριακό φάσμα της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα επί απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε εμπειρικής θεραπείας. Επιπρόσθετα, λόγω της περιορισμένης ευαισθησίας συγκεκριμένων παθογόνων που σχετίζονται με π.χ. βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών ιστών στην ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή. Η χρήση της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία αυτών των τύπων λοιμώξεων εκτός εάν έχει ήδη ταυτοποιηθεί το παθογόνο και είναι γνωστή η ευαισθησία του ή υπάρχει πολύ υψηλή υποψία ότι το πιο πιθανό παθογόνο(α) θα είναι κατάλληλο(α) για θεραπεία. Η συγχορήγηση ενός κατάλληλου αντι-MRSA παράγοντα μπορεί να ενδείκνυται όταν υπάρχει η υποψία λοιμώξεων με MRSA ή έχει αποδειχθεί η εμπλοκή τους στις εγκεκριμένες ενδείξεις. Η συγχορήγηση μιας αμινογλυκοσιδάσης μπορεί να ενδείκνυται όταν υπάρχει η υποψία λοιμώξεων με *Pseudomonas aeruginosa* ή έχει αποδειχθεί η εμπλοκή της στις εγκεκριμένες ενδείξεις. (βλέπε παράγραφο 4.1).

Αλληλεπίδραση με βαλπροϊκό οξύ

Η συγχορήγηση ιμιπενέμης/σιλαστατίνης και βαλπροϊκού οξέος/ βαλπροϊκού νατρίου δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Clostridium difficile

Έχει αναφερθεί κολίτιδα σχετιζόμενη με τα αντιβιοτικά και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη όπως και με σχεδόν όλους του αντιβακτηριακούς παράγοντες και η βαρύτητά της μπορεί να ποικίλει από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια κατά τη διάρκεια της ή μρτά τη

χρήση ιμιπενέμης/σιλαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη και της χορήγησης ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile*. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την περισταλτικότητα.

Μηνιγγίτιδα

Το PRIMAXIN δεν συνιστάται για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας.

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ όπως μυοκλονική δραστηριότητα, συγχυτικές καταστάσεις ή επιληπτικές κρίσεις, ιδιαίτερα όταν έχει γίνει υπέρβαση των συνιστώμενων δόσεων με βάση τη νεφρική λειτουργία και το σωματικό βάρος. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με διαταραχές του ΚΝΣ (π.χ. εγκεφαλικές βλάβες ή ιστορικό επιληπτικών κρίσεων) και/ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία στους οποίους θα μπορούσε να συμβεί συσσώρευση των χορηγούμενων ουσιών. Για το λόγο αυτό, ιδιαίτερα στους συγκεκριμένους ασθενείς, είναι επιτακτική η συμμόρφωση με τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα (βλέπε παράγραφο 4.2). Η αντιεπιληπτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς με γνωστή επιληπτική διαταραχή.

Θα πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη εγρήγορση όσον αφορά νευρολογικά συμπτώματα ή επιληπτικές κρίσεις σε παιδιά με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις, ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον οδό εκδήλωσης επιληπτικών κρίσεων.

Εάν εμφανισθεί εστιακός τρόμος, μυοκλονία ή επιληπτικές κρίσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να εκτιμώνται νευρολογικά και να τίθενται σε αντιεπιληπτική αγωγή αν δεν λαμβάνουν ήδη. Εάν τα συμπτώματα από το ΚΝΣ επιμένουν, θα πρέπει να μειώνεται η δόση του PRIMAXIN ή να διακόπτεται.

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $\leq 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ δεν θα πρέπει να λαμβάνουν PRIMAXIN εκτός αν τεθούν σε αιμοκάθαρση εντός 48 ωρών. Για ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, το PRIMAXIN συνιστάται μόνο όταν το όφελος υπερκαλύπτει το δυνητικό κίνδυνο των επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρική χρήση

Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να συσταθεί χορήγηση του PRIMAXIN σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους, ή παιδιατρικούς ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $>2 \text{ mg/dl}$) Βλέπε επίσης παραπάνω στην παράγραφο Κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το PRIMAXIN 500 mg/500 mg περιέχει 37.6 mg νατρίου (1.6 mEq) κάτι που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα περιορισμού του νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχει αναφερθεί γενικευμένη επιληπτική κρίση σε ασθενείς που έλαβαν ganciclovir και PRIMAXIN. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα, εκτός και αν το δυνητικό όφελος υπερβαίνει τους κινδύνους.

Έχουν αναφερθεί μειώσεις των επιπέδων βαλπροϊκού οξέος, που μπορεί να πέσουν κάτω από το θεραπευτικό εύρος, όταν το βαλπροϊκό συγχωρηγήθηκε με καρβαπενέμες. Τα κατώτατα επίπεδα βαλπροϊκού μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή έλεγχο της επιληπτικής κρίσης. Για το λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χορήγηση ιμιπενέμης και βαλπροϊκού οξέος / βαλπροϊκού νατρίου δεν συνιστάται και θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές αντιβακτηριακές αντι-επιληπτικές θεραπείες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Από του στόματος αντιπηκτικά

Ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών με βαρφαρίνη μπορεί να αυξήσει τις αντιπηκτικές της επιδράσεις. Έχουν υπάρξει πολλές αναφορές αυξήσεων των αντιπηκτικών δράσεων από του στόματος αντιπηκτικών, περιλαμβανομένης της βαρφαρίνης, σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως αντιβακτηριακούς παράγοντες. Ο κίνδυνος μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την υποκείμενη λοίμωξη, την ηλικία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς, έτσι ώστε να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συμβολή του αντιβιοτικού

στην αύξηση του INR (international normalised ratio). Συνιστάται να παρακολουθείται το INR συχνά, κατά τη διάρκεια και για λίγο μετά την συγχορήγηση αντιβιοτικών με από του στόματος αντιπηκτικούς παράγοντες.

Η σύγχρονη χορήγηση PRIMAXIN και προβενεσίδης είχε ως αποτέλεσμα ελάχιστες αυξήσεις στα επίπεδα ιμιπενέμης στο πλάσμα και στο χρόνο ημίσειας ζωής της ιμιπενέμης. Η ανάκτηση στα ούρα ενεργού (μη μεταβολισθείσας) ιμιπενέμης μειώθηκε σε περίπου 60% της δόσης όταν το PRIMAXIN χορηγήθηκε με προβενεσίδη. Η σύγχρονη χορήγηση PRIMAXIN και προβενεσίδης διπλασίασε τα επίπεδα στο πλάσμα και το χρόνο ημίσειας ζωής της σιλαστατίνης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην ανάκτηση της σιλαστατίνης στα ούρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση ιμιπενέμη/σιλαστατίνη σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε έγκυες πιθήκους έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το PRIMAXIN πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο αν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός Η ιμιπενέμη και η σιλαστατίνη απεκκρίνονται στο γάλα της μητέρας σε μικρές ποσότητες. Μικρή απορρόφηση του κάθε συστατικού συμβαίνει μετά από του στόματος χορήγηση. Γι' αυτό το λόγο το ενδεχόμενο το θηλάζον βρέφος να εκτεθεί σε σημαντικές ποσότητες θεωρείται απίθανο. Αν η χρήση του PRIMAXIN κριθεί απαραίτητη, το όφελος του μητρικού θηλασμού θα πρέπει να αξιολογηθεί σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο για το παιδί.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της θεραπείας της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως παραισθήσεις, ζάλη, υπνηλία και ίλιγγος) που συνδέονται με αυτό το προϊόν που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα ορισμένων ασθενών να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές που περιλάμβαναν 1.723 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιμιπενέμη/σιλαστατίνη ενδοφλεβίως οι πιο συχνά αναφερόμενες συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που αναφέρθηκαν τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία, ήταν ναυτία (2,0%), διάρροια (1,8%), έμετος (1,5%), εξάνθημα (0,9%), πυρετός (0,5%), υπόταση (0,4%), επιληπτικές κρίσεις (0,4%) (βλέπε παράγραφο 4.4), ζάλη (0,3%), κνησμός (0,3%), κνίδωση (0,2%), υπνηλία (0,2%). Ομοίως, οι πιο συχνά αναφερόμενες τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν φλεβίτιδα / θρομβοφλεβίτιδα (3,1%), πόνος στο σημείο της ένεσης (0,7%), ερύθημα στο σημείο της ένεσης (0,4%) και σκλήρυνση φλέβας (0,2%). Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού και της αλκαλικής φωσφατάσης είναι επίσης συχνά αναφερόμενες.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $<1/100$),

σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $<1/1,000$), Πολύ σπάνιες ($<1/10,000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Επεισόδιο
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	Σπάνιες Πολύ σπάνιες	ψευδομεμβρανώδης κολίτις, καντιντίαση γαστρεντερίτις
Διαταραχές του αίματος και λεμφικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	ηωσινοφιλία παγκυτταροπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες Πολύ σπάνιες Σπάνιες	ακοκκιοκυτταραιμία αιμολυτική αναιμία, καταστολή μυελού αναφυλακτικές αντιδράσεις
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	ψυχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των παραισθήσεων και συγχυτικής κατάστασης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές Σπάνιες	επιληπτικές κρίσεις, μυοκλονική δραστηριότητα, ζάλη, υπνηλία εγκεφαλοπάθεια, παραισθησία, εστιακός τρόμος, διαταραχές της γεύσης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Πολύ σπάνιες Σπάνιες	επιδείνωση της μυασθένειας gravis, κεφαλαλγία απώλεια ακοής
Καρδιακές διαταραχές Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες Συχνές Όχι συχνές	ίλιγγος, εμβοές κυάνωση, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών θρομβοφλεβίτιδα υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες	έξαψη δύσπνοια, υπεραερισμός, φαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία. Ναυτία σχετιζόμενη με το φάρμακο και/ή έμετος φαίνεται να συμβαίνουν συχνότερα σε ασθενείς με ακοκκιοκυτταραιμία από ότι σε μη ακοκκιοκυτταραιμικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PRIMAXIN
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες Πολύ σπάνιες	χρωματισμός των δοντιών και / ή της γλώσσας αιμορραγική κολίτις, κοιλιακό άλγος, αίσθημα καύσου, γλωσσίτις, υπερτροφία των θηλών της γλώσσας, αυξημένη σιελόρροια ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτις
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	κεραυνοβόλος ηπατίτις ερυθρότητα (π.χ. εξανθηματική) κνίδωση, κνησμός τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, απολεπιστική δερματίτιδα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Επεισόδιο
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες	υπεριδρωσία, αλλαγές στην υφή του δέρματος πολυαρθραλγία, πόνος θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία/ανουρία, πολυουρία, αποχρωματισμός των ούρων (ακίνδυνο και δεν πρέπει να συγχέεται με αιματουρία). Ο ρόλος του PRIMAXIN σε αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς υπήρχαν παράγοντες που προδιαθέτουν σε προνεφρική αζωθαιμία ή σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. κνησμός αιδοίου
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ σπάνιες	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	πυρετός, τοπικός πόνος και σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης, ερύθημα στη θέση της ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ σπάνια Συχνές Όχι συχνές	δυσφορία στο θώρακα, ασθένεια/αδυναμία αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού Θετική άμεση Coombs, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού, αυξήσεις της κρεατινίνης στον ορό, αυξήσεις στα άζωτο ουρίας αίματος

Παιδιατρική (≥ 3 μηνών)

Στις μελέτες 178 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας ≥ 3 μηνών, οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σύμφωνες με εκείνες που αναφέρθηκαν για τους ενήλικες.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας που μπορεί να συμβούν είναι σύμφωνα με το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, τρόμο, ναυτία, έμετο, υπόταση, βραδυκαρδία. Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με PRIMAXIN. Η ιμιπενέμη- νατριούχος σιλαστατίνη είναι αιμοδιαλυτή. Ωστόσο, η χρησιμότητα της διαδικασίας αυτής κατά την υπερδοσολογία είναι άγνωστη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, καρβαπενέμες, ATC κωδικός: J01D H51

Τρόπος δράσης

Το PRIMAXIN αποτελείται από δύο συστατικά: ιμιπενέμη και νατριούχο σιλαστατίνη σε αναλογία 1:1 κατά βάρος.

Η ιμιπενέμη, που αναφέρεται επίσης ως N-formimidoyl-thienamycin, είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της θειεναμυκίνης, της μητρικής ένωσης που παράγεται από το νηματοειδές βακτήριο *Streptomyces cattleya*.

Η ιμιπενέμη ασκεί τη βακτηριοκτόνο δράση της αναστέλλοντας τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων μέσω της σύνδεσης με πενικιλίνο-δεσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs).

Η νατριούχος σιλαστατίνη είναι ένας ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος και ειδικός αναστολέας της διϋδροπεπτιδάσης-I, του νεφρικού ενζύμου που μεταβολίζει και αδρανοποιεί την ιμιπενέμη. Στερείται εγγενούς αντιβακτηριακής δράσης και δεν επηρεάζει την αντιβακτηριακή δράση της ιμιπενέμης.

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική (PK/PD) συσχέτιση

Παρόμοια με άλλους βήτα-λακτάμης αντιμικροβιακούς παράγοντες, την ώρα που οι συγκεντρώσεις ιμιπενέμης υπερβαίνουν την MIC ($T > MIC$) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την καλύτερη αποτελεσματικότητα.

Μηχανισμός αντοχής

Η αντοχή στην ιμιπενέμη μπορεί να οφείλεται στα εξής:

- Μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων (λόγω της μειωμένης παραγωγής των πορινών)
- Η ιμιπενέμη μπορεί να απομακρυνθεί ενεργά από το κύτταρο με αντλία εκροής.
- Μειωμένη συγγένεια των PBPs με την ιμιπενέμη
- Η ιμιπενέμη είναι σταθερή στην υδρόλυση από τις περισσότερες βήτα-λακταμάσες, συμπεριλαμβανομένων των πενικιλινασών και κεφαλοσπορινασών που παράγονται από gram-θετικά και gram αρνητικά βακτήρια, με εξαίρεση τις σχετικά σπάνιες β-λακταμάσες που υδρολύουν καρβαπενέμες. Είδη ανθεκτικά σε άλλες καρβαπενέμες πράγματι εκφράζουν συνήθως αντοχή και στην ιμιπενέμη. Δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ ιμιπενέμης και παραγόντων όπως κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, μακρολίδια και τετρακυκλίνες.

Όρια ευαισθησίας

Τα EUCAST MIC όρια ευαισθησίας για την ιμιπενέμη, για το διαχωρισμό ευαίσθητων (S) από ανθεκτικά (R) παθογόνα, έχουν ως εξής (έκδοση 1,1 27.4.2010):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: με βάση την ευαισθησία στην κεφοξιτίνη
- *Enterococcus* spp.: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Η ευαισθησία σε β-λακτάμες του βήτα-αιμιλυτικού στρεπτοκόκκου ομάδων A, B, C και G εξάγεται από την ευαισθησία στην πεινικιλίνη.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Other streptococci⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για το ότι η *Neisseria gonorrhoeae* αποτελεί καλό στόχο για θεραπεία με ιμιπενέμη.
- Gram-θετικά αναερόβια: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gram-αρνητικά αναερόβια: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με τα βακτηριακά είδη⁵: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Είδη *Proteus* και *Morganella* θεωρούνται πτωχοί στόχοι για την ιμιπενέμη.

² Τα όρια ευαισθησίας για την *Pseudomonas* σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα θεραπείας (1g κάθε 6 ώρες).

³ Η ευαισθησία των σταφυλοκόκκων στις καρβαπενέμες εξάγεται με βάση την ευαισθησία στην κεφοξιτίνη.

⁴ Στελέχη με MIC τιμές πάνω από τα όρια ευαισθησίας είναι πολύ σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Ο προσδιορισμός και οι δοκιμασίες αντιμικροβιακής ευαισθησίας σχετικά με οποιοδήποτε τέτοιο στέλεχος πρέπει να επαναλαμβάνονται και αν το αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί, θα πρέπει να αποστέλλονται σε εργαστήριο αναφοράς. Μέχρι να υπάρχουν στοιχεία για την κλινική ανταπόκριση των επιβεβαιωμένων στελεχών με MIC πάνω από το τρέχον όριο ευαισθησίας, θα πρέπει να αναφέρονται ως ανθεκτικά.

⁵ Τα όρια ευαισθησίας που δεν σχετίζονται με συγκεκριμένα μικροβιακά είδη έχουν προσδιορισθεί με βάση φαρμακοδυναμικά/φαρμακοκινητικά δεδομένα και είναι ανεξάρτητα από την κατανομή των MIC συγκεκριμένων ειδών. Χρησιμοποιούνται μόνο για είδη που δεν αναφέρονται στον κατάλογο με τα όρια ευαισθησίας ανά είδος ή στις υποσημειώσεις.

Ευαισθησία

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και με το χρόνο για επιλεγμένα είδη και τοπικές πληροφορίες για την αντοχή είναι επιθυμητές, ειδικά κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Όταν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασμός της ανθεκτικότητας είναι τέτοιος ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοιμώξεων να είναι αμφισβητήσιμη.

Κοινά ευαίσθητα είδη:
Gram-θετικά αερόβια:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (ευαίσθητος στην Methicillin)*
<i>Staphylococcus</i> αρνητικός στην κοαγκουλάση (ευαίσθητος στην Methicillin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> group
Gram-αρνητικά αερόβια:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Gram-θετικά αναερόβια:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gram-αρνητικά αναερόβια:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> group
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να αποτελεί πρόβλημα:
Gram-αρνητικά αερόβια:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Εγγενώς ανθεκτικά είδη :
Gram θετικά αερόβια:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram αρνητικά αερόβια:
Μερικά στελέχη <i>Burkholderia cepacia</i> (προηγουμένως <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (προηγουμένως <i>Xanthomonas maltophilia</i> , προηγουμένως <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Άλλα:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στην ιμιπενέμη/σιλαστατίνη.

** Χρησιμοποιείται ο EUCAST κατάλογος για τα όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με συγκεκριμένα είδη

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ιμιπενέμη

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα

Σε υγιείς εθελοντές, η ενδοφλέβια έγχυση του PRIMAXIN σε διάστημα 20 λεπτών οδήγησε σε μέγιστα επίπεδα ιμιπενέμης στο πλάσμα κυμαινόμενο από 12 έως 20 µg/ml για τη δόση των 250 mg/250 mg, από 21 έως 58 µg/ml για τη δόση των 500 mg/500 mg, και από 41 έως 83 µg/ml για τη δόση των 1000 mg/1000 mg. Τα μέσα μέγιστα επίπεδα ιμιπενέμης στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση των δόσεων 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg, και 1000 mg/1000 mg ήταν 17, 39, και 66 µg/ml, αντιστοίχως. Με αυτές τις δοσολογίες, τα επίπεδα της ιμιπενέμης στο πλάσμα μειώνονται κάτω από 1 µg/ml ή λιγότερο σε τέσσερις έως έξι ώρες.

Κατανομή

Η δέσμευση της ιμιπενέμης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες στον ορό είναι περίπου 20 %.

Βιομετατροπή και αποβολή

Όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία, η ιμιπενέμη μεταβολίζεται στους νεφρούς από την dehydropeptidase – I. Εξατομικευμένες ανακτήσεις στα ούρα κυμαίνονταν από 5 έως 40 %, με μέση ανάκτηση 15-20 % σε διάφορες μελέτες.

Η σιλαστατίνη είναι ειδικός αναστολέας του ενζύμου dehydropeptidase –I και αναστέλλει αποτελεσματικά τον μεταβολισμό της ιμιπενέμης έτσι ώστε η ταυτόχρονη χορήγηση της ιμιπενέμης και σιλαστατίνης επιτρέπει να επιτευχθούν θεραπευτικά αντιβακτηριακά επίπεδα ιμιπενέμης τόσο στα ούρα όσο και στο πλάσμα.

Ο χρόνος ημίσειας-ζωής της ιμιπενέμης στο πλάσμα ήταν μία ώρα. Περίπου 70 % του χορηγούμενου αντιβιοτικού έχει ανακτηθεί αμιγές στα ούρα εντός δέκα ωρών, και δεν ήταν ανιχνεύσιμη καμία περαιτέρω απέκκριση στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις ιμιπενέμης στα ούρα υπερέβησαν τα 10 µg/ml έως οκτώ ώρες μετά από μια δόση 500 mg/500 mg του PRIMAXIN. Το υπόλοιπο της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αντιβακτηριακά ενεργοί μεταβολίτες, και η αποβολή της ιμιπενέμης από τα κόπρανα ήταν ουσιαστικά μηδενική.

Δεν παρατηρήθηκε καμμία συσσώρευση της ιμιπενέμης στο πλάσμα ή στα ούρα με δοσολογικά σχήματα του PRIMAXIN, χορηγούμενα συχνότερα από κάθε έξι ώρες, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σιλαστατίνη

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα

Τα μέγιστα επίπεδα σιλαστατίνης στο πλάσμα, μετά από ενδοφλέβια έγχυση του PRIMAXIN επί 20 λεπτά, κυμαίνονταν από 21 έως 26 µg/ml για τη δόση των 250 mg/250 mg, από 21 έως 55 µg/ml για τη δόση των 500 mg/500 mg και από 56 έως 88 µg/ml για τη δόση των 1000 mg/1000 mg. Τα μέσα μέγιστα επίπεδα σιλαστατίνης στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση των δόσεων 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg, και 1000 mg/1000 mg ήταν 22, 42, και 72 µg/ml, αντιστοίχως.

Κατανομή

Η δέσμευση της σιλαστατίνης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες στον ορό είναι περίπου 40 %.

Βιομετατροπή και αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας-ζωής της σιλαστατίνης στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα. Περίπου 70-80 % της δόσης της σιλαστατίνης είχε ανακτηθεί αναλλοίωτο στα ούρα ως σιλαστατίνη εντός 10 ωρών από την χορήγηση του PRIMAXIN. Δεν παρουσιάστηκε περαιτέρω σιλαστατίνη στα ούρα. Περίπου 10 % βρέθηκε ως ο N-ακετυλο μεταβολίτης, ο οποίος έχει ανασταλτική δραστηριότητα έναντι της dehydropeptidase σε σύγκριση με αυτή της σιλαστατίνης. Η δραστηριότητα της dehydropeptidase-I στο νεφρό επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα λίγο μετά την αποβολή της σιλαστατίνης από την κυκλοφορία του αίματος.

Νεφρική ανεπάρκεια

Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 250 mg/250 mg του PRIMAXIN, η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ιμιπενέμη αυξήθηκε 1,1-φορές, 1,9-φορές, και 2,7-φορές σε άτομα με ήπια (Κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 50-80 ml/min/1.73 m²), μέτρια (CrCL 30-<50 ml/min/1.73 m²), και σοβαρή (CrCL <30 ml/min/1.73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, αντιστοίχως, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCL >80 ml/min/1.73 m²), και η AUC για τη σιλαστατίνη αυξήθηκε 1,6-φορές, 2,0-φορές, και 6,2-φορές σε άτομα με ήπια, μέτρια, και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντιστοίχως, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 250 mg/250 mg του PRIMAXIN που χορηγήθηκε 24 ώρες μετά την αιμοκάθαρση, οι AUCs για την ιμιπενέμη και σιλαστατίνη ήταν 3.7-φορές και 16.4-φορές μεγαλύτερες, αντιστοίχως, όπως συγκρίθηκε με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ανάκτηση από τα ούρα, η νεφρική κάθαρση και κάθαρση στο πλάσμα της ιμιπενέμης και σιλαστατίνης μειώθηκαν με με εξασθένιση της νεφρικής λειτουργίας μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του PRIMAXIN. Αναπροσαρμογή της δόσης είναι απαραίτητη για ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της ιμιπενέμης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Λόγω του περιορισμένου βαθμού του ηπατικού μεταβολισμού της ιμιπενέμης, η φαρμακοκινητική της δεν αναμένεται να επηρεάζεται από την ηπατική δυσλειτουργία. Γι' αυτό, δεν συνιστάται καμμία αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η μέση κάθαρση (CL) και ο όγκος κατανομής (Vdss) για την ιμιπενέμη ήταν περίπου 45 % υψηλότερες σε παιδιατρικούς ασθενείς (3 μηνών έως 14 ετών) σε σύγκριση με τους ενήλικες. Η AUC της ιμιπενέμης μετά από χορήγηση 15/15 mg/kg σωματικού βάρους της ιμιπενέμης/ σιλαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν περίπου 30 % υψηλότερη από ότι η έκθεση σε ενήλικες που έλαβαν μία δόση 500 mg/500 mg. Στην υψηλότερη δόση, η έκθεση μετά από χορήγηση 25/25 mg/kg ιμιπενέμης/σιλαστατίνης σε παιδιά ήταν 9 % υψηλότερη όπως συγκρίθηκε με την έκθεση σε ενήλικες που έλαβαν μία δόση 1000 mg/1000 mg.

Ηλικιωμένοι

Σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές (ηλικίας 65 έως 75 ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία για την ηλικία τους), η φαρμακοκινητική για μία εφάπαξ δόση PRIMAXIN 500 mg/500 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια επί 20 λεπτά ήταν σύμφωνη με αυτή που αναμένεται σε άτομα με ελαφρά νεφρική

δυσλειτουργία για τους οποίους δεν θεωρείται απαραίτητη καμία αλλαγή της δοσολογίας. Οι μέσοι χρόνοι ημιζωής στο πλάσμα της ιμιπενέμης και σιλαστατίνης ήταν 91 ± 7.0 λεπτά και 69 ± 15 λεπτά, αντιστοίχως. Πολλαπλή δοσολογία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική είτε της ιμιπενέμης ή της σιλαστατίνης, και δεν παρατηρήθηκε καμία συσώρευση της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η τοξικότητα που προκαλείται από την ιμιπενέμη, ως μεμονωμένο συστατικό, ήταν περιορισμένη στο νεφρό. Η συγχορήγηση της σιλαστατίνης με ιμιπενέμη σε αναλογία 1:

1 προλαμβάνει τις νεφροτοξικές επιδράσεις της ιμιπενέμης σε κουνέλια και πιθήκους. Απόδειξη που είναι διαθέσιμη υποστηρίζει ότι η σιλαστατίνη προλαμβάνει την νεφροτοξικότητα προλαμβάνοντας την είσοδο της ιμιπενέμης στα σωληναριακά κύτταρα.

Σε μία μελέτη τερατογένεσης σε εγκυμονούντες πιθήκους cynomolgus στους οποίους χορηγήθηκε ιμιπενέμη/νατριούχος σιλαστατίνη σε δόσεις των 40/40 mg/kg/ημέρα (ενδοφλέβια ένεση εφάπαξ δόσης) οδήγησε σε μητρική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένου του εμέτου, ανορεξίας, απώλειας βάρους σώματος, διάρροιας, αποβολής και θανάτου σε κάποιες περιπτώσεις.

Όταν χορηγήθηκαν δόσεις ιμιπενέμης/νατριούχου σιλαστατίνης (περίπου 100/100 mg/kg/ημέρα ή περίπου 3 φορές τη συνήθη συνιστώμενη ημερήσια ανθρώπινη ενδοφλέβια δόση) σε εγκυμονούντες πιθήκους cynomolgus με ρυθμό ενδοβλέβιας έγχυσης παρόμοιο με αυτό της κλινικής χρήσης σε ανθρώπους, υπήρξε ελάχιστη μητρική δυσανεξία (περιστασιακός έμετος), καθόλου θάνατοι της μητέρας, καμία ένδειξη τερατογένεσης, αλλά μία αύξηση στην αποβολή εμβρύων συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (βλέπε παράγραφο 4.6).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεγάλης διάρκειας σε ζώα προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανότητα καρκινογένεσης της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διττανθρακικό Νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι χημικά μη συμβατό με γαλακτικές ενώσεις και δεν πρέπει να ανασυστήνεται με διαλύτες που περιέχουν γαλακτικές ενώσεις. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθεί σε IV σύστημα έγχυσης στο οποίο εγχύεται διάλυμα γαλακτικών ενώσεων.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται πάνω από 25°C.

Να μην καταψύχονται τα ανασυσταθέντα διαλύματα.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια Τύπου I των 20 ml.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου, των 10 φιαλιδίων και των 25 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο είναι μόνο για μία χρήση.

Ανασύσταση:

Τα περιεχόμενα κάθε φιαλιδίου πρέπει να μεταφέρονται σε 100 ml ενός κατάλληλου διαλύματος προς έγχυση (βλέπε παράγραφο 6.2 και 6.3): 0,9 % χλωριούχο νάτριο. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί 0,9 % χλωριούχο νάτριο για ιατρικούς λόγους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντ' αυτού 5 % γλυκόζη.

Μία προτεινόμενη διαδικασία είναι να προστεθούν 10 ml του κατάλληλου διαλύματος προς έγχυση στο φιαλίδιο. Ανακινείστε καλά και μεταφέρετε το υπόλοιπο εναιώρημα στον περιέκτη του διαλύματος προς έγχυση.

ΠΡΟΣΟΧΗ: ΤΟ ΜΙΓΜΑΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΓΧΥΣΗ.

Επαναλάβετε με επιπλέον 10 ml του διαλύματος προς έγχυση, ώστε να διασφαλίσετε ότι έχετε μεταφέρει όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου στο διάλυμα προς έγχυση. Το τελικό μίγμα πρέπει να αναδευτεί καλά μέχρι να γίνει διαυγές.

Η συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος σύμφωνα με την παραπάνω διαδικασία είναι περίπου 5 mg/ml και για τα δύο ιμιπενέμη και σιλαστατίνη.

Διακυμάνσεις στο χρώμα, από άχρωμο έως κίτρινο, δεν επηρεάζουν την δραστηριότητα του προϊόντος.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PRIMAXIN και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 500 mg/500 mg σκόνη για διάλυμα προς έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: μονοϋδρική ιμιπενέμη ισοδύναμη με 500 mg άνυδρης ιμιπενέμης και νατριούχο σιλαστατίνη ισοδύναμη με 500 mg σιλαστατίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διττανθρακικό Νάτριο (E 500)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκόνη για διάλυμα προς έγχυση
1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια
25 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση.
Για εφάπαξ χρήση μόνον.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 25⁰C.

Μετά την ανασύσταση: Τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PRIMAXIN και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 500 mg/500 mg σκόνη για διάλυμα προς έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: ιμιπενέμη 500 mg και σιλαστατίνη 500 mg.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διττανθρακικό Νάτριο (E 500)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκόνη για διάλυμα προς έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
IV Εφάπαξ χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 25⁰C.

Μετά την ανασύσταση: Να χρησιμοποιείται μέσα σε 2 ώρες Να μην καταψύχεται

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

PRIMAXIN και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 500 mg/500 mg σκόνη για διάλυμα προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ιμιπενέμη/σιλαστατίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το PRIMAXIN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε PRIMAXIN
3. Πώς να πάρετε PRIMAXIN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το PRIMAXIN
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PRIMAXIN ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το PRIMAXIN, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιβιοτικά καρβαπενέμης. Καταστρέφει ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων (κόκκων) που προκαλούν λοιμώξεις σε διάφορα σημεία του σώματος σε ενήλικες και παιδιά ενός έτους και άνω.

Θεραπεία

Ο γιατρός σας σας συνταγογράφησε το PRIMAXIN επειδή έχετε έναν (ή περισσότερους) από τους τύπους των παρακάτω λοιμώξεων:

- Επιπλεγμένες λοιμώξεις στην κοιλιακή χώρα
- Λοίμωξη που επηρεάζει τους πνεύμονες (πνευμονία)
- Λοιμώξεις από τις οποίες μπορεί να προσβληθείτε κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

Το PRIMAXIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ασθενών με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, οι οποίοι έχουν πυρετό, που υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Το PRIMAXIN μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία βακτηριακής σηψαιμίας η οποία μπορεί να σχετίζεται με ένα από τους τύπους λοιμώξεων που αναφέρθηκαν παραπάνω.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ PRIMAXIN

Μην πάρετε το PRIMAXIN

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ιμιπενέμη, στη σιλαστατίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του PRIMAXIN
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε άλλα αντιβιοτικά όπως πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες ή καρβαπενέμες

Προσέξτε ιδιαίτερα με το PRIMAXIN

Ενημερώστε το γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση έχετε ή είχατε συμπεριλαμβανομένων:

- αλλεργιών σε οποιαδήποτε φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών (ξαφνικές απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις απαιτούν άμεση ιατρική αντιμετώπιση)
- κολίτιδα ή οποιαδήποτε άλλη γαστρεντερική πάθηση
- οποιαδήποτε διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως εντοπισμένος τρόμος ή επιληπτικούς σπασμούς
- προβλήματα ήπατος, νεφρών ή ουροποιητικού

Μπορεί να αναπτύξετε θετική δοκιμασία (δοκιμασία Coombs), η οποία υποδηλώνει την παρουσία αντισωμάτων που μπορεί να καταστρέφουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται βαλπροϊκό οξύ ή βαλπροϊκό νάτριο (Δείτε παρακάτω στη **Χρήση άλλων φαρμάκων**)

Παιδιά

Το PRIMAXIN δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω του ενός έτους ή σε παιδιά με νεφρικά προβλήματα.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε γκανσικλοβίρη που χορηγείται για τη θεραπεία κάποιων ιολογικών λοιμώξεων

Επίσης, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε βαλπροϊκό οξύ ή βαλπροϊκό νάτριο (χρησιμοποιού-νται για τη θεραπεία της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής, της ημικρανίας και της σχιζοφρένειας) ή άλλα αντιπηκτικά, όπως βαρφαρίνη.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το PRIMAXIN σε συνδυασμό με τα φάρμακα αυτά.

Κύηση και θηλασμός

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος πριν πάρετε PRIMAXIN. Το PRIMAXIN δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το PRIMAXIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός και αν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν σκοπεύετε να θηλάσετε πριν πάρετε PRIMAXIN. Μικρές ποσότητες αυτού του φαρμάκου μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και μπορεί να επηρεάσουν το βρέφος. Επομένως, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το PRIMAXIN ενώ θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Υπάρχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτό το προϊόν (όπως να βλέπει να ακούει ή να αισθάνεται κανείς κάτι που δεν υπάρχει, ζάλη, υπνηλία και ίλιγγος) και μπορεί να επηρεάζουν την ικανότητα κάποιων ασθενών να οδηγήσουν ή να χειριστούν μηχανές (βλέπε παράγραφο 4).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του PRIMAXIN

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 1,6 mEq (περίπου 37,6 mg) νατρίου ανά 500 mg δόσης, τα οποία πρέπει να ληφθούν υπόψιν από τους ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα για τη ρύθμιση του νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ PRIMAXIN

Το PRIMAXIN θα ετοιμασθεί και θα χορηγηθεί σε εσάς από γιατρό ή άλλο επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την ποσότητα του PRIMAXIN που χρειάζεστε.

Ενήλικες και έφηβοι

Η συνήθης δόση PRIMAXIN για τους ενήλικες και εφήβους είναι 500 mg/500 mg κάθε 6 ώρες ή 1.000 mg/1.000 mg κάθε 6 ή 8 ώρες. Εάν έχετε πρόβλημα στα νεφρά ή βάρος σώματος κάτω από 70 kg, ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση.

Παιδιά

Η συνήθης δόση για παιδιά ενός έτους ή μεγαλύτερα είναι 15/15 ή 25/25 mg/kg/δόση κάθε 6 ώρες. Το PRIMAXIN δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω του ενός έτους και παιδιά με νεφρικά προβλήματα.

Τρόπος χορήγησης

Το PRIMAXIN χορηγείται ενδοφλέβια (μέσα στη φλέβα) επί 20-30 λεπτά για δόση \leq 500 mg/500 mg ή 40-60 λεπτά για δόση $>$ 500 mg/500 mg.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PRIMAXIN από την κανονική

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να συμπεριλαμβάνουν σπασμούς, σύγχυση, τρόμους, ναυτία, εμετό, χαμηλή αρτηριακή πίεση και χαμηλό καρδιακό ρυθμό. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να σας χορηγήθηκε πολύ μεγάλη ποσότητα PRIMAXIN, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή άλλον επιστήμονα υγείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PRIMAXIN

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να ξεχάσατε μια δόση, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή άλλον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το PRIMAXIN

Μην σταματήσετε να παίρνετε το PRIMAXIN, μέχρι να σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το PRIMAXIN μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει καθορισθεί με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης:

- πολύ συχνές: επηρεάζει περισσότερο από 1 χρήστη στους 10
- συχνές: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 1.000
- σπάνιες: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες τους 10.000
- πολύ σπάνιες: επηρεάζει λιγότερο από 1 χρήστη στους 10.000
- μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία

Συχνές

- Ναυτία, έμετος, διάρροια. Η ναυτία και ο έμετος φαίνεται να είναι πιο συχνόι σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων
- Οίδημα και ερυθρότητα κατά μήκος της φλέβας, η οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ψηλάφηση
- Εξάνθημα
- Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία που ανιχνεύεται με εξετάσεις αίματος
- Αύξηση κάποιων λευκών αιμοσφαιρίων

Όχι συχνές

- Τοπική ερυθρότητα του δέρματος
- Τοπικός πόνος και συμπαγής διόγκωση στο σημείο της ένεσης
- Φαγούρα στο δέρμα
- Κνίδωση
- Πυρετός
- Αιματολογικές διαταραχές που επηρεάζουν τα συστατικά των αιμοσφαιρίων και συνήθως ανιχνεύονται με εξετάσεις αίματος (συμπτώματα μπορεί να είναι κόπωση, ωχρότητα δέρματος και παρατεταμένοι σε διάρκεια μώλωπες μετά από τραυματισμό)
- Μη φυσιολογική λειτουργία νεφρών, ήπατος και αίματος, που ανιχνεύεται με εξετάσεις αίματος
- Τρόμος και ανεξέλεγκτες συσπάσεις των μυών
- Σπασμοί
- Ψυχοσικές διαταραχές (όπως εναλλαγές διάθεσης και διαταραγμένη κρίση)
- Το να βλέπει να ακούει και αισθάνεται κανείς κάτι που δεν υπάρχει (παραισθήσεις)
- Σύγχυση
- Ζάλη, υπνηλία
- Χαμηλή πίεση αίματος

Σπάνιες

- Αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, οιδήματος προσώπου, χειλιών, γλώσσας και/ή λαιμού (με δυσκολία στην αναπνοή και την κατάποση) και/ή χαμηλής πίεσης αίματος. **Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιστούν ενώ παίρνετε ή αφού πάρετε PRIMAXIN, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί και να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.**
- Ξεφλούδισμα του δέρματος (τοπική επιδερμική νεκρόλυση)
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (Σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα)
- Σοβαρό δερματικό εξάνθημα με απώλεια δέρματος και τριχών (αποφολιδωτική δερματίτιδα)
- Μυκητίαση (καντιντίαση)

- Χρωματισμός των δοντιών και/ή της γλώσσας
- Κολίτιδα με σοβαρή διάρροια
- Διαταραχές στη γεύση
- Αδυναμία του ήπατος να πραγματοποιήσει τη φυσιολογική του λειτουργία
- Φλεγμονή του ήπατος
- Αδυναμία των νεφρών να πραγματοποιήσουν τη φυσιολογική τους λειτουργία
- Αλλαγές στην ποσότητα των ούρων, αλλαγές στο χρώμα των ούρων
- Εγκεφαλική πάθηση, μυρμηκίασμα (σαν καρφίτσες και βελόνες), εντοπισμένος τρόμος
- Απώλεια ακοής

Πολύ σπάνιες

- Σοβαρή απώλεια της ηπατικής λειτουργίας λόγω φλεγμονής (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- Φλεγμονή του στομάχου ή του εντέρου (γαστρεντερίτιδα)
- Φλεγμονή του εντέρου με αιματηρή διάρροια (αιμορραγική κολίτιδα)
- Κόκκινη πρησμένη γλώσσα, υπερτροφία των θηλών της γλώσσας, που της δίνει τριχωτή εμφάνιση, προκάρδιο αίσθημα καύσου, αύξηση της σιελορροίας
- Στομαχικός πόνος
- Αίσθηση περιδίνησης (ίλιγγος), πονοκέφαλος
- Κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- Πόνος αρκετών αρθρώσεων, αδυναμία
- Ακανόνιστοι καρδιακοί χτύποι, δυνατός ή γρήγορος καρδιακός χτύπος
- Δυσφορία στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, μη φυσιολογική γρήγορη και επιφανειακή αναπνοή, πόνος στο πάνω μέρος της σπονδυλικής στήλης
- Έξαψη, μελάνιασμα του προσώπου και των χειλιών, αλλαγές στην υφή του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση
- Κνησμός του αιδοίου στις γυναίκες
- Αλλαγές στην ποσότητα των αιμοσφαιρίων
- Επιδείνωση μιας σπάνιας πάθησης που σχετίζεται με την μυϊκή αδυναμία (επιδείνωση της μυασθένειας gravis)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PRIMAXIN

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το PRIMAXIN μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία πάνω από 25 C.

Μετά την ανασύσταση:

Τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες. Να μην καταψύχεται το ανασυσταθέν διάλυμα.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το PRIMAXIN

- Οι δραστικές ουσίες είναι ιμιπενέμη και σιλαστατίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μονοϋδρική ιμιπενέμη ισοδύναμη με 500 mg ιμιπενέμης και νατριούχο σιλαστατίνη ισοδύναμη με 500 mg σιλαστατίνης.
- Το άλλο συστατικό είναι διττανθρακικό νάτριο

Εμφάνιση του PRIMAXIN και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το PRIMAXIN είναι λευκή έως ελαφρά κίτρινη σκόνη για διάλυμα προς έγχυση μέσα σε γυάλινο φιαλίδιο. Συσκευασίες του 1, των 10 ή των 25 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

BIANEΞ A.E.

Οδός Τατοΐου, 18 χλμ Εθνικής Αθηνών – Λαμίας, 146 10 Νέα Ερυθραία

Τ.Θ. 52894

Τηλ. 210 8009111 – 120

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Αυστρία: Zienam

Βέλγιο: Tienam

Βουλγαρία: Tienam

Δημοκρατία Τσεχίας: Tienam

Εσθονία: TIENAM I.V.

Φινλανδία: TIENAM

Γαλλία: TIENAM

Γερμανία: ZIENAM

Ελλάδα: Primaxin

Ουγγαρία: Tienam

Ισλανδία: Tienam

Ιρλανδία: Primaxin IV

Ιταλία: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) και TENACID (20 ml)

Λετονία: TIENAM I.V.

Λιθουανία: TIENAM I.V.

Λουξεμβούργο: Tienam

Μάλτα: Primaxin IV

Ολλανδία: TIENAM I.V.

Νορβηγία: Tienam

Πολωνία: TIENAM

Πορτογαλία: Tienam IV

Ρουμανία: TIENAM I.V.

Δημοκρατία Σλοβακίας: TIENAM i.v.

Σλοβενία: CONET

Ισπανία: TIENAM I.V.

Σουηδία: Tienam

Ηνωμένο Βασίλειο: Primaxin IV

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Ανασύσταση

Τα περιεχόμενα κάθε φιαλιδίου πρέπει να μεταφέρονται σε 100 ml ενός κατάλληλου διαλύματος προς έγχυση (βλέπε **Ασυμβατότητα** και **Μετά την ανασύσταση**): 0,9 % χλωριούχο νάτριο. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου 0,9 % χλωριούχο νάτριο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ιατρικούς λόγους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντ' αυτού 5 % γλυκόζη.

Μία προτεινόμενη διαδικασία είναι να προστεθούν 10 ml του κατάλληλου διαλύματος προς έγχυση στο φιαλίδιο. Ανακινείστε καλά και μεταφέρετε το υπόλοιπο μίγμα στον περιέκτη του διαλύματος προς έγχυση.

ΠΡΟΣΟΧΗ: ΤΟ ΜΙΓΜΑ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΓΧΥΣΗ.

Επαναλάβετε με επιπλέον 10 ml του διαλύματος προς έγχυση, ώστε να διασφαλίσετε ότι έχετε μεταφέρει όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου στο διάλυμα προς έγχυση. Το τελικό μίγμα πρέπει να αναδευτεί καλά μέχρι να γίνει διαυγές.

Η συγκέντρωση του ανασυσταθέντος διαλύματος σύμφωνα με την παραπάνω διαδικασία είναι περίπου 5 mg/ml και για τα δύο ιμιπενέμη και σιλαστατίνη.

Διακυμάνσεις στο χρώμα, από άχρωμο έως κίτρινο, δεν επηρεάζουν την δραστηριότητα του προϊόντος.

Ασυμβατότητα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι χημικά μη συμβατό με γαλακτικές ενώσεις και δεν πρέπει να ανασυστήνεται με διαλύτες που περιέχουν γαλακτικές ενώσεις. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθεί σε IV σύστημα έγχυσης στο οποίο εγχύεται διάλυμα γαλακτικής ένωσης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο **Ανασύσταση**.

Μετά την ανασύσταση

Τα αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο ώρες. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.