

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PRIMAGAL

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

**Imipenem + Cilastatin  
(500mg + 500mg)/vial**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

PRIMAGAL

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο PRIMAGAL περιέχει 530mg Imipenem monohydrate που αντιστοιχούν σε 500mg Imipenem και 530mg Cilastatin sodium που αντιστοιχούν σε 500mg Cilastatin.

Για πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλ. κεφάλαιο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το PRIMAGAL ενδείκνυται για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητα στελέχη συγκεκριμένων μικροοργανισμών για τις παρακάτω παθήσεις:

- **Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος:** Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση), Acinetobacter spp, Enterobacter spp, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae\*, Klebsiella spp, Serratia marcescens.
- **Λοιμώξεις του ουροποιητικού (επιπλεγμένες και μη επιπλεγμένες):** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση)\*, Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp, Morganella morganii\*, Proteus vulgaris\*, Providencia rettgeri\*, Pseudomonas aeruginosa.
- **Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις:** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση)\*, Staphylococcus epidermidis, Citrobacter spp, Enterobacter spp. Escherichia coli, Klebsiella spp, Morganella morganii\*, Proteus spp (ινδόλη-θετικός και ινδόλη-αρνητικός), Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium spp, Clostridium spp, Eurobacterium spp, Peptococcus spp, Peptostreptococcus spp, Propionibacterium spp, Bacteroides spp, περιλαμβανομένου του Bacteroides fragilis, Fusobacterium.
- **Γυναικολογικές λοιμώξεις:** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση)\*, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae (Group B streptococcus), Enterobacter spp\*, Proteus spp\* (ινδόλη-θετικός και ινδόλη-αρνητικός), Bifidobacterium spp\*, Peptococcus spp\*, Peptostreptococcus spp, Propionibacterium spp\*, Bacteroides spp περιλαμβανομένου του B.fragilis\*.
- **Βακτηριακή σηψαιμία:** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση), Enterobacter spp, Escherichia coli, Klebsiella spp, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp\*, Bacteroides spp περιλαμβανομένου B. fragilis.
- **Λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων:** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση), Staphylococcus epidermidis, Enterobacter spp, Pseudomonas aeruginosa
- **Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων:** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση), Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter spp, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Escherichia coli, Klebsiella spp, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri\*, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp, Peptococcus spp, Peptostreptococcus spp, Bacteroides specie περιλαμβανομένου του B.fragilis, Fusobacterium spp\*.
- **Ενδοκαρδίτιδα:** Staphylococcus aureus (στελέχη που παράγουν πενικιλινάση)
- **Πολυμικροβιακές λοιμώξεις:** Το PRIMAGAL ενδείκνυται για τη θεραπεία των πολυμικροβιακών λοιμώξεων περιλαμβανομένων αυτών στις οποίες ο S. pneumoniae (πνευμονία, σηψαιμία), Group A, βήτα αιμολυτικός στρεπτόκοκκος (δέρματος) ή S. aureus που δεν παράγει πενικιλινάση, είναι ένας από τους υπεύθυνους μικροοργανισμούς. Εν

τούτοις λοιμώξεις που οφείλονται σε έναν μόνο από τους παρακάτω μικροοργανισμούς συνήθως θεραπεύονται με αντιβιοτικά στενότερου φάσματος όπως η Penicillin-G.

Το PRIMAGAL δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Λόγω του ευρέος φάσματος αντιμικροβιακής δραστηριότητας έναντι gram-θετικών και gram-αρνητικών αεροβίων και αναερόβιων βακτηρίων, το PRIMAGAL είναι χρήσιμο για τη θεραπεία των μικτών λοιμώξεων καθώς επίσης και ως εμπειρική θεραπεία πριν τον προσδιορισμό του υπεύθυνου μικροοργανισμού.

Αν και έχει παρατηρηθεί κλινική βελτίωση σε ασθενείς με κυστική ίνωση, χρόνια πνευμονική νόσο και λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που οφείλεται σε *Pseudomonas aeruginosa*, είναι πιθανό να μην επιτευχθεί βακτηριολογική εκρίζωση. Όπως και με τα άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά, μερικά στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* είναι πιθανό να αναπτύξουν αρκετά γρήγορα ανοχή κατά τη διάρκεια θεραπείας με PRIMAGAL. Κατά τη διάρκεια λοιμώξεων από *Pseudomonas aeruginosa* συνιστάται περιοδικός έλεγχος ευαισθησίας, όπου κρίνεται κλινικώς απαραίτητος. Λοιμώξεις ανθεκτικές σε άλλα αντιβιοτικά όπως κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνη και αμινογλυκοσίδες απαντούν στη θεραπεία με PRIMAGAL.

\* Η αποτελεσματικότητα γι' αυτόν τον μικροοργανισμό στο συγκεκριμένο οργανικό σύστημα έχει μελετηθεί σε λιγότερες από 10 λοιμώξεις.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Η δοσολογία για το PRIMAGAL αναφέρεται στην ποσότητα του imipenem που θα χορηγηθεί. Υπάρχει επίσης στο διάλυμα μια ισοδύναμη ποσότητα cilastatin.

Κάθε δόση 250mg ή 500mg πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 20-30 λεπτών. Κάθε δόση 1000mg πρέπει να εγχύεται σε διάστημα 40-60 λεπτών. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ναυτία κατά τη διάρκεια της έγχυσης μπορεί να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης. Η συνολική ημερήσια δόση του PRIMAGAL πρέπει να βασίζεται στο είδος και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και να χορηγείται σε ίσες διηρημένες δόσεις βασισμένες στο βαθμό ευαισθησίας του μικροβίου, στη νεφρική λειτουργία και στο σωματικό βάρος. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η οποία καθορίζεται από κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την παρακάτω περιγραφή των οδηγιών.

*Ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα για ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σωματικό βάρος  $\geq 70\text{kg}$*

Οι δόσεις που αναφέρονται στον Πίνακα I βασίζονται σε ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σωματικό βάρος 70kg. Αυτές οι δόσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 71\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  και σωματικό βάρος  $\geq 70\text{kg}$ . Μείωση της δόσης πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  και/ή σωματικό βάρος μικρότερο από 70kg (πίνακες II και III).

Τα δοσολογικά σχήματα της Α στήλης του Πίνακα I συνιστώνται για λοιμώξεις που οφείλονται σε πλήρως ευαίσθητους μικροοργανισμούς οι οποίοι αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των παθογόνων ειδών.

Τα δοσολογικά σχήματα της στήλης Β του Πίνακα I συστήνονται για λοιμώξεις που οφείλονται σε μικροοργανισμούς με μέτρια ευαισθησία στο imipenem, κυρίως μερικά στελέχη *P. aeruginosa*. (βλέπε Πίνακα I).

Λόγω της μεγάλης αντιμικροβιακής δραστηριότητας του PRIMAGAL συνιστάται η μέγιστη ολική ημερήσια δόση να μην υπερβαίνει τα 50mg/kg/ημέρα ή τα 4g/ημέρα, οποιαδήποτε είναι μικρότερη. Υψηλότερες δόσεις δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα. Εν τούτοις ασθενείς μεγαλύτεροι των 12 ετών με κυστική ίνωση και φυσιολογική νεφρική λειτουργία έχουν θεραπευθεί με PRIMAGAL με δόσεις μέχρι 90mg/kg/ημέρα σε διηρημένες δόσεις που δεν υπερέβαιναν τα 4g/ημέρα.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ I: Ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα για ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σωματικό βάρος >70kg

Είδος ή σοβαρότητα λοίμωξης	A. Πλήρως ευαίσθητος Μικροοργανισμός (περιλαμβανομένων gram-θετικών και gram-αρνητικών αερόβιων και αναερόβιων)	B. Μετρίως και ευαίσθητος μικροοργανισμός κυρίως μερικά στελέχη <i>P. aeruginosa</i> .
Ήπια	250mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=1,0g)	500mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=2,0g)

Μέτρια	500mg/8ωρο (Ολική ημερήσια δόση=1,5g) ή 500mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=2,0g)	500mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=2,0g) ή 1g/8ωρο (Ολική ημερήσια δόση=3,0g)
Σοβαρή απειλητική για τη ζωή	500mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=2,0g)	1g/8ωρο (Ολική ημερήσια δόση=3,0g) ή 1g/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=4,0g)
Μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού	250mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=1,0g)	250mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=1,0g)
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού	500mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=2,0g)	500mg/6ωρο (Ολική ημερήσια δόση=2,0g)

*Μειωμένο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα για ενήλικες με μειωμένη νεφρική λειτουργία και/ή σωματικό βάρος < 70kg*

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  και/ή σωματικό βάρος μικρότερο από 70kg απαιτείται μείωση της δόσης του PRIMAGAL σύμφωνα με τους παρακάτω πίνακες. Η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να υπολογισθεί από την κρεατινίνη του ορού από την παρακάτω ισότητα:

$$T_{cc} \text{ (Ανδρες)} = [\text{Βάρος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία})] / 72 \times \text{κρεατινίνη ορού σε mg/dL}$$

$$T_{cc} \text{ (Γυναίκες)} = 0,85 \times \text{παραπάνω τιμή}$$

Για τον προσδιορισμό της δόσης ενηλίκων με μειωμένη νεφρική λειτουργία και/ή μειωμένο σωματικό βάρος.

- Επιλέξτε την ολική ημερήσια δόση από τον Πίνακα I σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης
- α) Αν η ολική ημερήσια δόση είναι 1,0g, 1,5g ή 2,0g, χρησιμοποιήστε την κατάλληλη υποδιαίρεση του Πίνακα II και συνεχίστε με το στάδιο 3.  
β) Αν η ολική ημερήσια δόση είναι 3,0g ή 4,0g χρησιμοποιήστε την κατάλληλη υποδιαίρεση του Πίνακα III και συνεχίστε με το στάδιο 3.
- Από τον Πίνακα II ή III.  
α) Επιλέξτε το σωματικό βάρος, από την αριστερή στήλη, το οποίο είναι πιο κοντά στο σωματικό βάρος του ασθενή σας (kg).  
β) Επιλέξτε την κατηγορία κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενή.  
γ) Το σημείο στο οποίο τέμνονται η στήλη και γραμμή αντιπροσωπεύει την μειωμένη δόση. Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης από 6 έως  $20\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  πρέπει να θεραπεύονται με 125mg ή 250mg PRIMAGAL ανά 12ωρο για τα περισσότερα παθογόνα. Όταν χορηγηθεί δόση 500mg ανά 12ωρο σ'αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης σπασμών.  
Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  δεν πρέπει να λαμβάνουν PRIMAGAL, εκτός εάν γίνει αιμοδιύλιση μέσα σε 48 ώρες. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση του PRIMAGAL σε ασθενείς που κάνουν ενδοπεριτοναϊκές πλύσεις.

### **Αιμοδιύλιση**

Για τη θεραπεία ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  οι οποίοι κάνουν αιμοδιύλιση, χρησιμοποιήστε τις συνιστώμενες δόσεις για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης από  $6-20\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (Βλέπε μειωμένο δοσολογικό σχήμα για ενήλικες με μειωμένη νεφρική λειτουργία και/ή σωματικό βάρος <70kg). Τόσο το imipenem όσο και η cilastatin αποβάλλονται από την κυκλοφορία κατά την αιμοκάθαρση. Ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει PRIMAGAL μετά την αιμοκάθαρση και σε 12ωρα διαστήματα μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς που κάνουν αιμοδιύλιση, ιδιαίτερα εκείνοι με ιστορικό νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Για ασθενείς με αιμοκάθαρση το PRIMAGAL συνιστάται μόνο όταν σταθμίζονται θετικά τα οφέλη, έναντι του πιθανού κινδύνου σπασμών (βλέπε ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

**ΠΙΝΑΚΑΣ II: Μειωμένη δοσολογία του PRIMAGAL σε ενήλικες ασθενείς με μειωμένη νεφρική**

**Λειτουργία και/η σωματικό βάρος <70kg**

<b>Και το σωματικό βάρος (kg) είναι:</b>	<b>Αν η ημερήσια δόση από τον Πίνακα I είναι: 1,0g/ημέρα</b>			
	Και η κάθαρση κρεατινίνης (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) είναι:			
	≥ 71	41-70	21-40	6-20
	Τότε η μειωμένη δόση (mg) είναι:			
≥ 70	250 q6h	250 q8h	250 q12h	250 q12h
60	250 q8h	125 q6h	250 q12h	125 q12h
50	125 q6h	125 q6h	125 q8h	125 q12h
40	125 q6h	125 q8h	125 q12h	125 q12h
30	125 q8h	125 q8h	125 q12h	125 q12h
<b>Και το σωματικό βάρος (kg) είναι:</b>	<b>Αν η ημερήσια δόση από τον Πίνακα I είναι: 1,5g/ημέρα</b>			
	Και η κάθαρση κρεατινίνης (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) είναι:			
	≥ 71	41-70	21-40	6-20
	Τότε η μειωμένη δόση (mg) είναι:			
≥ 70	500 q8h	250 q6h	250 q8h	250 q12h
60	250 q6h	250 q8h	250 q8h	250 q12h
50	250 q6h	250 q8h	250 q12h	250 q12h
40	250 q8h	125 q6h	125 q8h	125 q12h
30	125 q6h	125 q8h	125 q8h	125 q12h
<b>Και το σωματικό βάρος (kg) είναι:</b>	<b>Αν η ημερήσια δόση από τον Πίνακα I είναι: 2,0g/ημέρα</b>			
	Και η κάθαρση κρεατινίνης (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) είναι:			
	≥ 71	41-70	21-40	6-20
	Τότε η μειωμένη δόση (mg) είναι:			
≥ 70	500 q6h	500 q8h	250 q6h	250 q12h
60	500 q8h	250 q6h	250 q8h	250 q12h
50	250 q6h	250 q6h	250 q8h	250 q12h
40	250 q6h	250 q8h	250 q12h	250 q12h
30	250 q8h	125 q6h	125 q8h	125 q12h

**ΠΙΝΑΚΑΣ III: Μειωμένη δοσολογία του PRIMAGAL σε ενήλικες ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και/η σωματικό βάρος <70kg**

<b>Και το</b>	<b>Αν η ημερήσια δόση από τον Πίνακα I είναι: 3,0g/ημέρα</b>
---------------	--

<b>σωματικό βάρος (kg) είναι:</b>				
	Και η κάθαρση κρεατινίνης (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) είναι:			
	≥ 71	41-70	21-40	6-20
	Τότε η μειωμένη δόση (mg) είναι:			
≥ 70	1000 q8h	500 q6h	500 q8h	500 q12h
60	750 q8h	500 q8h	500 q8h	500 q12h
50	500 q6h	500 q8h	250 q6h	250 q12h
40	500 q8h	250 q6h	250 q8h	250 q12h
30	250 q6h	250 q8h	250 q8h	250 q12h
<b>Και το σωματικό βάρος (kg) είναι:</b>	<b>Αν η ημερήσια δόση από τον Πίνακα Ι είναι: 4,0g/ημέρα</b>			
	Και η κάθαρση κρεατινίνης (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) είναι:			
	≥ 71	41-70	21-40	6-20
	Τότε η μειωμένη δόση (mg) είναι:			
≥ 70	1000 q6h	750 q8h	500 q6h	500 q12h
60	1000 q8h	750 q8h	500 q8h	500 q12h
50	750 q8h	500 q6h	500 q8h	500 q12h
40	500 q6h	500 q8h	250 q6h	250 q12h
30	500 q8h	250 q6h	250 q8h	250 q12h

### ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

Για βρέφη και παιδιά (άνω των 3 μηνών) συνιστάται το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα:

- Παιδιά με βάρος σώματος πάνω από 40 κιλά θα πρέπει να παίρνουν το δοσολογικό σχήμα των ενηλίκων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2g.
- Νήπια και παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 κιλά θα πρέπει να παίρνουν 15mg/kg ανά εξάωρο. Η συνολική ημερήσια δόση να μην υπερβαίνει τα 60mg/kg.

Τα κλινικά στοιχεία είναι ανεπαρκή για τη σύσταση δοσολογίας σε παιδιά κάτω των 3 μηνών ή σε παιδιά με βλάβη στη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού >2mg/dl). Το PRIMAGAL δεν συνιστάται για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας. Σε υποψία μηνιγγίτιδας θα πρέπει να χορηγηθεί το κατάλληλο αντιβιοτικό. Το PRIMAGAL μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά με σηψαιμία εφόσον δεν υπάρχει υποψία μηνιγγίτιδας.

### ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ

#### Φιαλίδια 20ml

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων πρέπει να εναιωρηθεί και να μεταφερθεί σε ένα κατάλληλο διάλυμα έγχυσης των 100ml.

Μια προτεινόμενη διαδικασία είναι να προστεθούν περίπου 10ml στο φιαλίδιο από το κατάλληλο διάλυμα έγχυσης. Ανακινήστε καλά και μεταφέρετε το εναιώρημα που προκύπτει στον περιέκτη με το διάλυμα έγχυσης.

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** το εναιώρημα δεν είναι ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΓΧΥΣΗ.

Επαναλάβετε με ένα πρόσθετο 10ml διαλύματος έγχυσης για να διασφαλιστεί η πλήρης μεταφορά του περιεχομένου του φιαλιδίου με το διάλυμα για έγχυση. Το προκύπτον μείγμα θα πρέπει να αναδεύεται μέχρι να γίνει διαυγές.

### ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Πριν την ανασύσταση: Η ξηρά σκόνη πρέπει να αποθηκεύεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C.  
Διαλύματα μετά την ανασύσταση: Τα διαλύματα του PRIMAGAL κυμαίνονται από άχρωμα έως κίτρινα.  
Διακυμάνσεις στο χρώμα των παραπάνω ορίων δεν επηρεάζουν την ισχύ του προϊόντος.

Το PRIMAGAL ανασυστηνόμενο όπως αναφέρεται πιο πάνω με τα παρακάτω διαλύματα διατηρεί ικανοποιητική ισχύ για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 24 ώρες στο ψυγείο (2°C-8°C) (σημειώστε τις εξαιρέσεις παρακάτω). Τα διαλύματα PRIMAGAL δεν πρέπει να καταψύχονται.

0,9% ενέσιμο NaCl

5% και 10% Dextrose ενέσιμο

5% Dextrose ενέσιμο και 0,02% NaHCO<sub>3</sub>

5% Dextrose ενέσιμο και 0,9% NaCl

5% Dextrose ενέσιμο και 0,225% ή 0,45% διάλυμα NaCl

5% Dextrose ενέσιμο και 0,15% KCl

2.5%, 5% και 10% Mannitol

Το PRIMAGAL δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα αντιβιοτικά. Όμως το PRIMAGAL μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το PRIMAGAL αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν δείξει υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Προειδοποιήσεις:

**Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με β-λακτάμες. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως εμφανίζονται σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας σε διάφορα αλλεργιογόνα. Έχουν αναφερθεί ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν έκαναν θεραπεία με άλλες β-λακτάμες.**

Πριν από τη θεραπεία με PRIMAGAL, πρέπει να γίνει προσεκτική εξέταση όσον αφορά προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, άλλες β-λακτάμες και άλλα αλλεργιογόνα. Εάν εμφανιστεί αλλεργική αντίδραση τότε το PRIMAGAL πρέπει να διακοπεί. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις απαιτούν άμεση επείγουσα θεραπεία με επινεφρίνη, οξυγόνο, ενδοφλέβια στεροειδή και χειρισμούς από το αναπνευστικό συμπεριλαμβανομένης της διασωλήνωσης.

Σπασμοί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από το Κ.Ν.Σ όπως καταστάσεις σύγχυσης και μυοκλονική δραστηριότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με PRIMAGAL. (βλέπε προφυλάξεις).

Ψευδομεμβρανώδης κολίτις έχει αναφερθεί ουσιαστικά με όλα τα αντιβιοτικά, περιλαμβανομένου και του imipenem-cilastatin sodium, που η σοβαρότητα της μπορεί να είναι από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να μελετηθεί αυτή η διάγνωση σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια ενώ λαμβάνουν αντιβιοτικά.

Η θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες επηρεάζει τη φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου και μπορεί να επιτρέψει την υπερανάπτυξη κλωστριδίων.

Μελέτες δείχνουν ότι μια τοξίνη που παράγεται από το *Clostridium difficile* είναι μια από τις κύριες αιτίες για την κολίτιδα που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά. Μετά τη διάγνωση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας πρέπει να λαμβάνονται θεραπευτικά μέτρα. Ήπιες περιπτώσεις απαιτούν συνήθως ως μόνο μέτρο, διακοπή της θεραπείας. Μέτριας βαρύτητας και σοβαρές περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών, υποκατάσταση των πρωτεϊνών και θεραπεία με ένα αντιβακτηριακό κλινικώς δραστικό σε κολίτιδα από *C. difficile*.

#### Προφυλάξεις:

##### Γενικές

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το Κ.Ν.Σ. όπως συγχυτικές καταστάσεις μυοκλονική δραστηριότητα και σπασμοί έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με PRIMAGAL, ιδίως όταν έγινε υπέρβαση των συνιστωμένων δόσεων.

Αυτές οι ενέργειες έχουν εμφανισθεί πιο συχνά σε ασθενείς με διαταραχές από Κ.Ν.Σ (π.χ. εγκεφαλικές βλάβες ή ιστορικό σπασμών) και/ή μειωμένη νεφρική λειτουργία. Παρ'όλα αυτά, ανεπιθύμητες ενέργειες από Κ.Ν.Σ. έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που δεν έχουν διαπιστωμένη ή τεκμηριωμένη υποκείμενη νόσο του Κ.Ν.Σ. ή μειωμένη νεφρική λειτουργία. Όταν έγινε υπέρβαση των συνιστωμένων δόσεων σε ενήλικες ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη  $\leq 20\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , οι οποίοι επρόκειτο ή όχι υποβληθούν σε

αιμοκάθαρση, ο κίνδυνος εμφάνισης σπασμών ήταν υψηλότερος απ'ότι σε ασθενείς που δεν είχαν μειωμένη νεφρική λειτουργία. Έτσι σ'αυτούς τους ασθενείς, επιβάλλεται η ακριβής χορήγηση της συνιστώμενης δοσολογίας (βλέπε ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ).

Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  δεν πρέπει να λάβουν PRIMAGAL εκτός εάν γίνει αιμοκάθαρση εντός 48 ωρών. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το PRIMAGAL συνιστάται μόνο όταν τα οφέλη υπερβαίνουν τον πιθανό κίνδυνο για σπασμούς.

Επιβάλλεται η ακριβής χορήγηση της συνιστώμενης δοσολογίας και δοσολογικού σχήματος ιδιαίτερα στους ασθενείς με γνωστούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην πρόκληση σπασμών. Η αντιεπιληπτική θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό σπασμών.

Εάν εμφανιστούν εστιακός τρόμος, μυοκλονία ή σπασμοί, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε νευρολογική εξέταση, να τεθούν σε αντιεπιληπτική θεραπεία, εάν δεν χορηγείται ήδη και θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και να προσδιοριστεί πότε θα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η δοσολογία του PRIMAGAL.

Όπως και με άλλα αντιβιοτικά, η παρατεταμένη χρήση του PRIMAGAL μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Η επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή είναι απαραίτητη. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί επιλοίμωξη, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

#### *Εργαστηριακές δοκιμασίες*

Αν και το PRIMAGAL διαθέτει τη χαρακτηριστική χαμηλή τοξικότητα των β-λακταμικών αντιβιοτικών, συνιστάται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, περιοδική αξιολόγηση της λειτουργίας των οργανικών συστημάτων, περιλαμβανομένων του νεφρικού, ηπατικού και αιμοποιητικού.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ganciclovir και PRIMAGAL έχουν αναφερθεί γενικευμένοι σπασμοί. Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως εκτός εάν τα πιθανά οφέλη αντισταθμίζουν τους κινδύνους. Λόγω του ότι η ταυτόχρονη χορήγηση PRIMAGAL και προβενεκίδης έχει ως αποτέλεσμα την ελάχιστη αύξηση στα επίπεδα στο πλάσμα και στην ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα, δε συνιστάται η χορήγηση προβενεκίδης με PRIMAGAL.

Το PRIMAGAL δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα αντιβιοτικά. Παρόλα αυτά το PRIMAGAL μπορεί να χορηγηθεί συγχρόνως με άλλα αντιβιοτικά, όπως οι αμινογλυκοσίδες.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### *Χρήση κατά την κύηση*

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκυμονούσες γυναίκες. Το PRIMAGAL θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν τα πιθανά οφέλη δικαιολογούν τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο και τη μητέρα.

##### *Θηλάζουσες μητέρες*

Δεδομένου ότι το imipenem έχει ανευρεθεί στο μητρικό γάλα, στην περίπτωση που η θεραπεία με PRIMAGAL κρίνεται απαραίτητη πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Υπάρχουν μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται μ' αυτό το φάρμακο, που μπορεί να επηρεάσουν μερικούς ασθενείς στην ικανότητα να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα (βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το PRIMAGAL είναι γενικά καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες πολλοί από τους 1723 ασθενείς που θεραπεύθηκαν, ήταν σοβαρά ασθενείς, είχαν πολλαπλά νοσήματα και επιβαρυμένες φυσικές λειτουργίες πράγμα που έκανε δύσκολο τον προσδιορισμό της συσχέτισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με τη θεραπεία με PRIMAGAL.

#### **Τοπικές Αντιδράσεις:**

Τοπικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σαν πιθανές, ελεγχόμενες ή σχετιζόμενες με τη θεραπεία με PRIMAGAL ήταν:

Φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα	3,1%
Πόνος στο σημείο έγχυσης	0,7%
Ερύθημα στο σημείο έγχυσης	0,4%

Σκλήρυνση της φλέβας	0,2%
Φλεγμονή της φλέβας λόγω έγχυσης	0,1%

#### *Συστηματικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες κλινικές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως πιθανές δυνητικές ή που οφείλονται στο PRIMAGAL ήταν ναυτία (2,0%), διάρροια (1,8%), εμετός (1,5%), εξάνθημα (0,9%) πυρετός συμπεριλαμβανομένου του πυρετού, που προέρχεται από το φάρμακο (0,5%), υπόταση (0,4%), σπασμοί (0,4%) (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ), ζάλη (0,3%), κνησμός (0,3%), κνίδωση (0,2%), υπνηλία (0,2%).

Επιπρόσθετες κλινικές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που έχουν αναφερθεί ως πιθανές, δυνητικές ή οφείλονται στο φάρμακο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και εμφανίστηκαν σε ποσοστό μικρότερο από 0,2% ή αναφέρθηκαν από την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρονται με σειρά σοβαρότητας ανά οργανικό σύστημα.

*Γαστρεντερικό:* Ψευδομεμβρανώδης κολίτις (τα συμπτώματα της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία, βλέπε προφυλάξεις), αιμορραγική κολίτις, ηπατίτιδα, ίκτερος, γαстрεντερίτις, κοιλιακό άλγος, γλωσσίτις, υπερτροφία των θηλών της γλώσσας, χρώση οδόντων και/ή της γλώσσας, προκάρδιο αίσθημα καύσου, φαρυγγικός πόνος, αύξηση της σιελόρροιας.

*Αιματολογικές:* Ουδετεροπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυταραιμία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή μυελού των οστών, θρομβοκυτοπενία, αύξηση του χρόνου Quick.

*Κεντρικό νευρικό σύστημα:* Εγκεφαλοπάθεια, τρόμος, σύγχυση, μυοκλονία, παραισθησία, ίλιγγος, κεφαλαλγία, ψυχικές διαταραχές περιλαμβανόμενης της παραισθησίας.

*Ειδικά αισθητήρια όργανα:* Απώλεια ακοής, εμβοές, διαταραχές γεύσης.

*Αναπνευστικό:* Δυσφορία στο θώρακα, δύσπνοια, υπεραερισμός, πόνος θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης.

*Καρδιαγγειακό:* Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

*Δέρμα:* Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα, εξάψη, κυάνωση, διαταραχές της υφής του δέρματος, καντιντίαση, κνησμός του αιδοίου.

*Γενικές:* Πολυαρθραλγία, αδυναμία /ατονία, αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος.

*Νεφρική λειτουργία:* Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία/ανουρία, πολυουρία, αποχρωματισμός ούρων. Ο ρόλος του PRIMAGAL σε αυτές τις αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αφού συνήθως υπάρχουν ήδη παράγοντες που προδιαθέτουν σε προνεφρική αζωθαιμία ή σε επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.

*Κοκιοκυτταροπενικοί ασθενείς:* Ναυτία και/ή εμετός που οφείλεται στο φάρμακο, φαίνεται ότι παρουσιάζεται πιο συχνά σε κοκιοκυτταροπενικούς ασθενείς από ότι σε μη κοκιοκυτταροπενικούς όταν θεραπεύονται με PRIMAGAL.

*Επιδράσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους:* Επιδράσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους χωρίς να αιτιολογείται η σχέση τους με το φάρμακο που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ή από την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι:

*Ηπατικές:* Αυξήσεις της ALT (SGPT), AST(SGOT), αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης και LDH.

*Αιματολογικές:* Ηωσινοφιλία, θετική δοκιμασία Coombs, αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια, αυξημένα αιμοπετάλια, μείωση της αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη, ακοκκιοκυταραιμία, αύξηση στα μονοκύτταρα, μη φυσιολογικός χρόνος προθρομβίνης, αυξημένα λεμφοκύτταρα και βασεόφιλα.

*Ηλεκτρολυτικές:* Μείωση Na, αύξηση K και Cl.



**Νεφρά:** Αύξηση αζώτου ουρίας αίματος και κρεατινίνης.

**Ανάλυση ούρων:** Εμφάνιση πρωτεΐνης στα ούρα, ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων, νεφρικών κυλινδρων, χολερυθρίνης και ουροχολινογόνου.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η οξεία ενδοφλέβια τοξικότητα του imipenem-cilastatin sodium σε αναλογία 1:1, μελετήθηκε σε ποντικούς σε δόσεις από 751 έως 1359 mg/kg. Μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, προκλήθηκε αμέσως αταξία και μετά από 45' παρατηρήθηκαν σπασμοί. Θάνατοι παρατηρήθηκαν εντός 4-56 λεπτών για όλες τις δόσεις. Οξεία ενδοφλέβια τοξικότητα με imipenem-cilastatin sodium προκλήθηκε εντός 5-10 λεπτών, σε αρουραίους σε δόσεις 771 έως 1583 mg/kg. Σε όλες τις δοσολογικές ομάδες, τα θηλυκά είχαν μειωμένη δραστηριότητα, βραδυπνοια και πτώσεις με σπασμούς που προηγήθηκαν του θανάτου, στα αρσενικά, πτώση παρατηρήθηκε σε όλα, τα δοσολογικά επίπεδα, ενώ τρόμος και σπασμοί παρατηρήθηκαν σε όλα, εκτός από τη χαμηλότερη δοσολογία (771 mg/kg). Σε μια άλλη μελέτη, στους θηλυκούς αρουραίους παρουσιάστηκε αταξία, βραδυπνοια και μειωμένη δραστηριότητα σε όλους, εκτός από τη χαμηλότερη δοσολογία (550 mg/kg) των θανάτων προηγήθηκαν σπασμοί. Οι αρσενικοί αρουραίοι παρουσίασαν τρόπο σε όλες τις δοσολογίες, σπασμοί και πτώση παρατήρησαν στις δύο υψηλότερες δοσολογίες (1130 και 1734 mg/kg). Θάνατοι παρατηρήθηκαν μεταξύ 6 και 88 λεπτών με δόσεις από 771 έως 1734 mg/kg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας διακόψτε το PRIMAGAL, θεραπεύσατε συμπτωματικά και χρησιμοποιήστε την υποστηρικτική αγωγή που απαιτείται. Το imipenem cilastatin sodium αποβάλλεται με την αιμοδιύλιση. Εν τούτοις η χρησιμότητα αυτής της διαδικασίας σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι αμφισβητήσιμη.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**Κωδικός ATC: J01DH51**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το PRIMAGAL (ενέσιμο Imipenem-Cilastatin Sodium) είναι μία στείρα μορφή του imipenem (ενός θειεναμικού αντιβιοτικού) και του cilastatin sodium (του αναστολέα της νεφρικής διπεπτιδάσης, δεϋδροπεπτιδάση I), με διπτανθρακικό νάτριο ως ρυθμιστικό. Το PRIMAGAL είναι ένας ισχυρός ευρέος φάσματος αντιμικροβιακός παράγοντας για ενδοφλέβια χορήγηση. Το PRIMAGAL έχει ρυθμιστεί ώστε να παρέχει διαλύματα των οποίων το pH κυμαίνεται από 6,5 έως 7,5. Δεν παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στο pH όταν διαλύματα παρασκευάζονται και χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες (βλέπε ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ).

Το PRIMAGAL των 250mg περιέχει 18,8 mg Na (0,8 mEq) και το PRIMAGAL των 500 περιέχει 37,5 mg Na (1,6 mEq).

Τα διαλύματα του PRIMAGAL I.V. κυμαίνονται από άχρωμα έως κίτρινα. Διακυμάνσεις του χρώματος μέσα σ'αυτά τα όρια δεν επηρεάζουν την ισχύ του προϊόντος.

#### **Μικροβιολογία:**

Η βακτηριοκτόνος δραστηριότητα του imipenem προέρχεται από την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων. Η μεγαλύτερη του συγγένεια είναι προς τις πρωτεΐνες που συνδέουν τη πενικιλίνη (PBPs) 1A, 1B, 2, 4, 5 και 6 του *Escherichia coli*, και 1A, 1B, 2, 4 και 5 της *Pseudomonas aeruginosa*. Η θανατηφόρος ενέργεια σχετίζεται με τη δέσμευση της PBP 2 και PBP 1B.

Το Imipenem έχει μία υψηλού βαθμού σταθερότητα στις βήτα-λακταμάσες, πενικιλινάσες και κεφαλοσπορινάσες που παράγονται από gram – αρνητικά και gram- θετικά βακτήρια.

Είναι ένας ισχυρός αναστολέας των βήτα-λακταμασών στα περισσότερα βήτα-λακταμικά αντιβιοτικά π.χ. *Pseudomonas aeruginosa*, είδη *Serratia*, είδη *Enterobacter*.

Το imipenem είναι δραστικό in vitro και σε κλινικές λοιμώξεις που θεραπεύθηκαν με imipenem – cilastatin sodium, έναντι των περισσότερων στελεχών των ακολούθων μικροοργανισμών (βλέπε ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ).

#### Gram- θετικά αερόβια

*Enterococcus faecalis* (άλλοτε *S. faecalis*) Σημείωση: Το Imipenem δεν είναι δραστικό in vitro έναντι του *Enterococcus faecium* (άλλοτε *S. Faecium*).

*Staphylococcus aureus* περιλαμβανομένων στελεχών που παράγουν πενικιλινάση.

*Staphylococcus epidermitis* περιλαμβανομένων στελεχών που παράγουν πενικιλινάση.

(Σημείωση: Οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στο imipenem).  
Streptococcus agalactiae (Group B streptococcus)  
Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus pyogenes

Gram-αρνητικά αερόβια

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Pseudomonas aeruginosa (Σημείωση: Imipenem δεν είναι δραστικό in vitro έναντι του Xanthomonas (*Pseudomonas*) maltophilia και μερικών στελεχών της *Pseudomonas cepacia*).

Serratia spp., περιλαμβανομένων της *S.marcescens*

Gram- Θετικά αναερόβια:

Bifidobacterium spp.

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Gram- Αρνητικά αναερόβια:

Bacteroides spp., περιλαμβανομένου *B.fragilis*

Fusobacterium spp.

Τα παρακάτω είναι in vitro, διαθέσιμα στοιχεία αλλά η κλινική τους σημασία είναι άγνωστη. Το Imipenem παρουσιάζει ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC's) in vitro των 4μg/mL ή λιγότερο έναντι των περισσότερων (≥ 90%) στελεχών των παρακάτω μικροοργανισμών. Εντούτοις η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα, του imipenem για τη θεραπεία κλινικών λοιμώξεων που οφείλονται σ'αυτούς τους μικροοργανισμούς δεν έχει αποδειχθεί σε αρκετές και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Gram- Θετικά αερόβια:

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia* spp.

Group C streptococcus

Group G streptococcus

Viridans group streptococci

Gram- αρνητικά αερόβια:

*Achromobacter* spp.

*Aeromonas hydrophila*

*Alcaligenes* spp.

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Hafnia alvei*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella* spp.

*Neissera gonorrhoeae* περιλαμβανομένων στελεχών που παράγουν πενικιλινάση

*Pasteurella multocida*

*Plesiomonas shigelloides*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*  
*Salmonella spp.*  
*Serratia proteamaculans* (άλλοτε *S. liquefaciens*)  
*Shigella spp.*  
*Yersinia spp.* περιλαμβανομένων *Y. Enterocolitica* και *Y.pseudotuberculosis*

Gram- θετικά αναερόβια:

*Actinomyces spp.*  
*Clostridium perfringens*  
*Propionibacterium acnes*

Gram – αρνητικά αναερόβια:

*Bacteroides spp.*, περιλαμβανομένων *B. bivious*, *B. disiens*, *B.distasonis*, *B.intermedius* (άλλοτε *B.melaninogenicus intermedius*), *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron* και *B.vulgatus*.

*Porphyromonas asaccharolytica* (άλλοτε *B.assaccharolyticus*), *Veillonella spp.*

Δοκιμασίες in vitro δείχνουν ότι το *imipenem* δρα συνεργικά με τις αμινογλυσίδες έναντι μερικών απομονωθέντων στελεχών της *Pseudomonas aeruginosa*.

**Έλεγχος ευαισθησίας:**

Ο υπολογισμός της MIC ή της ελάχιστης βακτηριοκτόνου συγκέντρωσης (MBC) και οι επιτευχθείσες συγκεντρώσεις της αντιμικροβιακής ουσίας μπορεί να είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό της θεραπείας σε κάποιες λοιμώξεις (βλ. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» για περισσότερες πληροφορίες που αφορούν τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνει το φάρμακο σε σημεία του σώματος με λοίμωξη και άλλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες αυτού του αντιμικροβιακού προϊόντος).

**Τεχνικές διάχυσης**

Ποσοτικές μέθοδοι που απαιτούν μέτρηση της διαμέτρου της ζώνης δίνουν τα στοιχεία για την ευαισθησία των βακτηρίων σε αντιμικροβιακές ουσίες. Μια τέτοια διαδικασία που έχει συστηθεί για χρήση με δίσκους ώστε να ελέγχουμε την ευαισθησία των μικροοργανισμών στο *imipenem* χρησιμοποιεί δίσκους με 10 mg-*imipenem*. Για την ερμηνεία συσχετίζουμε την διάμετρο που επιτεύχθηκε στο δίσκο ελέγχου με την MIC για το *imipenem*.

Τα εργαστηριακά αποτελέσματα του τυποποιημένου δίσκου ευαισθησίας με ένα δίσκο 10mg- *imipenem* θα πρέπει να ερμηνεύονται σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια:

<u>Διάμετρος ζώνης (mm)</u>	<u>Κατηγορία</u>
≥16	Ευαισθησία (S)
14-15	Μέτρια ευαισθησία (I)
≤13	Αντοχή (R)

Ο όρος «ευαισθησία» δείχνει ότι ένα παθογόνο είναι πιθανό να αναστέλλεται από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνει ένα αντιβιοτικό στο αίμα. Ο όρος «ενδιάμεση ευαισθησία» δείχνει ότι το αποτέλεσμα θα πρέπει να θεωρηθεί αμφίβολο και αν ο μικροοργανισμός δεν είναι πλήρως ευαίσθητος σε κάποιο άλλο από τα κλινικώς αποδεκτά αντιβιοτικά, ο έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί.

Αυτή η κατηγορία πιθανόν να σημαίνει κλινική εφαρμογή σε σημεία του σώματος όπου το φάρμακο συγκεντρώνεται φυσιολογικά ή σε καταστάσεις όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Αυτή η κατηγορία επίσης μας δίνει μία ρυθμιστική ζώνη, η οποία αποτρέπει δημιουργία σημαντικών διαφορών στην ερμηνεία.

Ο όρος «αντοχή» δείχνει ότι οι συγκεντρώσεις της αντιμικροβιακής ουσίας στο αίμα είναι απίθανο να έχουν ανασταλτική δράση και ότι άλλη θεραπεία πρέπει να επιλεγεί. Οι τυποποιημένες διαδικασίες ελέγχου ευαισθησίας απαιτούν τη χρήση ειδικών μικροοργανισμών εργαστηριακού ελέγχου. Ο δίσκος 10mg *imipenem* θα πρέπει να δίνει τη διάμετρο ζώνης που αναγράφεται πιο κάτω για τα στελέχη ποιοτικού ελέγχου.

<u>Μικροοργανισμός(mm)</u>	<u>Διάμετρος ζώνης(mm)</u>
E coli ATCC 25922	26-32

**Τεχνικές αραιώσεων:**

Οι ποσοτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των MIC μας δίνουν εκτιμήσεις της ευαισθησίας των βακτηρίων στις αντιμικροβιακές ουσίες. Μια τέτοια διαδικασία χρησιμοποιεί την τυποποιημένη μέθοδο αραιώσεων (ζυμός, άγαρ ή μικροαραίωση) ή ισοδύναμο με imipenem. Οι τιμές MIC που επιτυγχάνονται θα πρέπει να ερμηνεύονται σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια:

<u>MIC (μg/mL)</u>	<u>Κατηγορία</u>
≤ 4	Ευαισθησία (S)
8	Μέτρια ευαισθησία (I)
≥ 16	Αντοχή (R)

Η ερμηνεία θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τα παραπάνω, για αποτελέσματα όπου χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος διάχυσης. Όπως και με την τυποποιημένη μέθοδο διάχυσης, η μέθοδος της αραιώσης απαιτεί τη χρήση μικροοργανισμών εργαστηριακού ελέγχου. Η πρότυπη σκόνη imipenem θα πρέπει να δίνει τις παρακάτω MIC:

<u>Μικροοργανισμός (mm)</u>	<u>Διάμετρος ζώνης(mm)</u>
E coli ATCC 25922	0,06 -0,25
S.aureus ATCC 29213	0,015 -0,06
E.faecalis ATCC 29212	0,5 -2,0
P.aeruginosa ATCC 27853	1,0 -4,0

**Αναερόβιες τεχνικές:**

Για τα αναερόβια βακτήρια, η ευαισθησία στο imipenem μπορεί να προσδιοριστεί με τη μέθοδο αναφοράς αραιώσης σε άγαρ ή με εναλλαγή τυποποιημένων μεθόδων ελέγχου.

Όπως και με άλλες τεχνικές ευαισθησίας, απαιτείται η χρήση μικροοργανισμών εργαστηριακού ελέγχου. Η πρωτότυπη σκόνη imipenem θα πρέπει να δίνει τις παρακάτω τιμές MIC.

**Έλεγχος με την μέθοδο αραιώσης σε άγαρ**

<u>Μικροοργανισμός</u>	<u>MIC(μg/mL)</u>
B.fragilis ATCC 25285	0,03-0,12
B.thetaiotaomicron ATCC 29741	0,06-0,25
E.lentum ATCC 43055	0,12 -0,5

**Έλεγχος μικροαραίωσης ζυμού**

<u>Μικροοργανισμός</u>	<u>MIC(μg/mL)</u>
B.thetaiotaomicron ATCC 29741	0,06-0,25
E.lentum ATCC 43055	0,12 -0,5

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες****Ενδοφλέβια χορήγηση**

Ενδοφλέβια έγχυση του PRIMAGAL πάνω από 20' έχει σαν αποτέλεσμα μέγιστα επίπεδα αντιμικροβιακής imipenem στο πλάσμα κυμαινόμενα από 14 έως 24 μg/mL μετά από δόση 250mg, από 21 ως 58 μg/mL μετά από δόση 500 mg και από 41 έως 83 μg/mL μετά από δόση 1000mg.

Σ'αυτές τις δόσεις τα επίπεδα αντιμικροβιακής δραστηριότητας του imipenem στο πλάσμα ελαττώνονται κάτω από 1μg/mL ή λιγότερο σε 4 έως 6 ώρες. Τα μέγιστα επίπεδα cilastatin στο πλάσμα μετά από 20λεπτη ενδοφλέβια έγχυση PRIMAGAL κυμαίνονται από 15 έως 25 μg/mL μετά από δόση 250 mg, από 31 έως 49 μg/mL μετά από δόση 500mg και από 56 έως 88μg/mL μετά από δόση 1000mg.

**Γενικά**

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του κάθε συστατικού στο πλαίσιο είναι περίπου 1 ώρα. Η δέσμευση του imipenem επανακτάται από τα ούρα μέσα σε 10 ώρες, μετά από τις οποίες δεν ανιχνεύεται περαιτέρω απέκκριση από τα ούρα. Συγκεντρώσεις του imipenem στα ούρα που ξεπερνούν τα 10 mg/mL μπορεί να διατηρηθούν μέχρι και 8 ώρες μετά από δόση 500mg PRIMAGAL. Το 70% περίπου της δόσης του cilastatin sodium επανακτάται από τα ούρα μέσα σε 10 ώρες μετά από την χορήγηση του PRIMAGAL.

Δεν έχει παρατηρηθεί συσσώρευση του PRIMAGAL στο πλάσμα ή στα ούρα με δοσολογικά σχήματα χορηγούμενα κάθε 6 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το Imipenem, όταν χορηγείται μόνο του, μεταβολίζεται στους νεφρούς από την dehydropeptidase I, με αποτέλεσμα σχετικά χαμηλά επίπεδα στα ούρα. Το Cilastatin sodium, ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου, εμποδίζει αποτελεσματικά το μεταβολισμό imipenem στους νεφρούς, έτσι ώστε ταυτόχρονη χορήγηση imipenem και cilastatin sodium επιτρέπει να επιτευχθούν απολύτως ικανοποιητικά αντιμικροβιακά επίπεδα imipenem στα ούρα. Μετά από δόση 1g PRIMAGAL μετρήθηκαν τα παρακάτω μέσα επίπεδα imipenem (συνήθως 1 ώρα μετά από τη χορήγηση εκτός εάν δηλώνεται) στους ιστούς και τα υγρά του σώματος.

<b>Ιστός ή υγρό</b>	<b>n</b>	<b>Επίπεδα imipenem µg/ml ή µg/g</b>	<b>Εύρος</b>
Υαλώδες σώμα	3	3,4 (3,5 ώρες μετά τη δόση)	2,88 -3,6
Υδατοειδές υγρό	5	2,99 (2ώρες μετά τη δόση)	2,4 – 3,9
Πνευμονικός ιστός	8	5,6 (μέση)	3,5 – 15,5
Πτύελα	1	2,1	---
Πλευριτικό υγρό	1	22,0	---
Περιτοναϊκό υγρό	12	23,9 ±5,3 (2 ώρες μετά τη δόση)	---
Χολή	2	5,3(2,25 ώρες μετά τη δόση)	4,6-6,0
ENY			
Μη φλεγμονώδες μήνιγγες	5	1,0 (4 ώρες μετά τη δόση)	0,26 -2,0
Φλεγμονώδες μήνιγγες	7	2,6 (2 ώρες μετά τη δόση)	0,5 -5,5
Σάλπιγγες	1	13,6	---
Ενδομήτριο	1	11,1	---
Μυομήτριο	1	5,0	---
Οστά	10	2,6	0,4 -5,4
Μεσοκυττάριο υγρό	12	16,4	10,0-22,6
Δέρμα	12	4,4	N/A
Περιτονία	12	4,4	N/A

Το Imipenem-cilastatin sodium απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση. Εν τούτοις, δεν έχει διευκρινισθεί η χρησιμότητα αυτής της διαδικασίας σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας (βλέπε ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ)

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

**Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, επίδραση στη γονιμότητα.** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες κλινικές μελέτες σε πειραματόζωα ώστε να αξιολογηθεί η δυνατότητα καρκινογένεσης με imipenem-cilastatin. Μελέτες τοξικότητας των γονιδίων διεξήχθησαν με μία ποικιλία δοκιμασιών σε βακτηρίδια και θηλαστικά, in vivo και in vitro. Οι δοκιμασίες ήταν V79 δοκιμασία μεταλλαγής κυττάρων θηλαστικών (imipenem – cilastatin μόνο και imipenem μόνο), Ames δοκιμασία (cilastatin sodium μόνο και imipenem μόνο), δοκιμασία απρογραμμάτιστης σύνθεσης του DNA (imipenem-cilastatin sodium) και in vivo κυτταρογενετική δοκιμασία σε (imipenem-cilastatin sodium). Καμία από αυτές τις δοκιμασίες δεν έδειξε οποιαδήποτε ένδειξη γενετικής βλάβης.

Δοκιμασίες αναπαραγωγής σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους διεξήχθησαν με imipenem-cilastatin sodium σε δοσολογικά επίπεδα μέχρι 11 φορές πάνω από τη συνήθη ανθρώπινη δόση της ενδοφλέβιας μορφής (με βάση τα mg/kg). Ελαφρά ελάττωση στο βάρος του σώματος ζώντων εμβρύων περιορίστηκε στα υψηλότερα δοσολογικά επίπεδα.

Δεν παρατηρήθηκαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα, την αναπαραγωγή, την εμβρυϊκή βιωσιμότητα την ανάπτυξη ή τη μετεμβρυϊκή εξέλιξη των νεογνών σκύλων. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ή κατά τη γαλουχία όταν χορηγήθηκε imipenem-cilastatin sodium κατά το τέλος της κυοφορίας σε αρουραίους.

#### *Εγκυμοσύνη- Επίδρασεις τερατογένεσης*

Μελέτες τερατογένεσης με cilastatin sodium σε κουνέλια και αρουραίους σε δόσεις 6 και 20 φορές της μέγιστης συνιστώμενης δόσης σε ανθρώπους της ενδοφλέβιας μορφής του imipenem-cilastatin sodium, αντίστοιχα, δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στο έμβρυο.

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη τερατογένεσης με imipenem σε κουνέλια και αρουραίους σε δόσεις 1 και 18 φορές του imipenem- cilastatin sodium, αντίστοιχα. Μελέτες τερατογένεσης με imipenem-cilastatin sodium σε δόσεις μέχρι και 11 φορές μεγαλύτερες της συνήθους ανθρώπινης δόσης της ενδοφλέβιας μορφής (30 mg/kg/ημέρα) σε εγκυμονούντα ποντίκια και αρουραίους κατά την περίοδο της οργανογένεσης, δεν αποκάλυψαν ένδειξη τερατογένεσης. Όταν χορηγήθηκε imipenem-cilastatin sodium, σε έγκυα κουνέλια σε δόσεις ισοδύναμες και μεγαλύτερες της συνηθισμένης δόσης σε ανθρώπους της ενδοφλέβιας μορφής,

προκλήθηκαν απώλεια βάρους, διάρροια και μητρικός θάνατος. Όταν παρόμοιες δόσεις χορηγήθηκαν σε μη έγκυα κουνέλια παρατηρήθηκαν επίσης απώλεια βάρους, διάρροια και θάνατος. Αυτή η μη ανεκτικότητα δεν είναι ανόμοια με αυτή που παρατηρείται με τα άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά σε αυτά τα είδη και πιθανόν οφείλεται στη μεταβολή της χλωρίδας του εντέρου.

Σε μία μελέτη τερατογένεσης σε εγκυμονούντες κυνόμορφους πιθήκους χορηγήθηκε imipenem-cilastatin sodium σε δόσεις των 40 mg/kg/ημέρα (ενδοφλέβια ένεση) ή 160 mg/kg/ημέρα (υποδόρια ένεση) οδήγησε σε μητρική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένου του εμετού, ανορεξίας, απώλειας βάρους σώματος, διάρροιας αποβολής και θανάτου σε κάποιες περιπτώσεις. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική τοξικότητα σε κυνόμορφους πιθήκους όταν τους χορηγήθηκε imipenem-cilastatin sodium σε δόση έως και 180 mg/kg/ημέρα (υποδόρια ένεση).

Όταν χορηγήθηκαν δόσεις imipenem-cilastatin sodium σε εγκυμονούντες κυνόμορφους πιθήκους (100mg/kg/ημέρα ή περίπου 2 φορές της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης σε ανθρώπους για την ενδοφλέβια μορφή), σε ενδοφλέβια έγχυση παρόμοια της κλινικής χρήσης σε ανθρώπους παρατηρήθηκε ελάχιστη μητρική δυσανεξία (ευκαιριακός έμετος), ενώ δεν παρατηρήθηκαν θάνατος, τερατογένεση, αλλά μία αύξηση στην αποβολή εμβρύων συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium bicarbonate.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το PRIMAGAL δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να προστίθεται σε άλλα αντιβιοτικά. Όμως το PRIMAGAL μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες. Το PRIMAGAL είναι χημικά μη συμβατό με γαλακτικό οξύ και δεν πρέπει να ανασυστήνεται με διαλύτες που περιέχουν γαλακτικό οξύ. Όμως το PRIMAGAL μπορεί να χορηγείται ενδοφλεβίως σε σύστημα που εγχύνεται διάλυμα γαλακτικού οξέος.

### **6.3 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος**

Η διάρκεια ζωής του έτοιμου προϊόντος είναι 24 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Τα φιαλίδια με την σκόνη PRIMAGAL πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική τους συσκευασία και σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C. Μετά την ανασύσταση το PRIMAGAL μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C για 3 ώρες ή σε θερμοκρασία 2°C-8°C για 24 ώρες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Άχρωμα, γυάλινα φιαλίδια 20ml, με ελαστικά πώματα και κιάθια αλουμινίου με πλαστικό κάλυμμα.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Βλ.4.2 Παρασκευή του διαλύματος, συμβατότητα και σταθερότητα.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ- ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ**

DEMO ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων, 21<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρυονέρι, Αθήνα.  
Τηλ. 210 8161802, Fax 210 8161587.

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** Νοέμβριος 2009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

11/08/2009