

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİLANEM 500mg/500mg I.V. İnfüzyon için Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 20 ml'lik flakonda steril 500 mg imipenem'e eşdeğer imipenem monohidrat ve 500 mg silastatin'e eşdeğer silastatin sodyum.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum bikarbonat 20 mg

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için toz

Beyaz ya da beyaza yakın homojen renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SİLANEM, intravenöz uygulamanın uygun olduğu ve mikroorganizmaların duyarlı suşlarının neden olduğu aşağıdaki ciddi enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Alt solunum yolu enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları dahil), *Acinetobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella* türleri, *Serratia marcescens*.
- Üriner sistem enfeksiyonları (komplike ve komplike olmayan): *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)*, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii**, *Proteus vulgaris**, *Providencia rettgeri**, *Pseudomonas aeruginosa*.
- İntra-abdominal enfeksiyonlar: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)*, *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii**, *Proteus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium* türleri, *Clostridium* türleri, *Eubacterium* türleri, *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri*, *Fusobacterium* türleri.
- Jinekolojik enfeksiyonlar: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (Grup B streptokokları), *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* türleri*, *Proteus* türleri, *Bifidobacterium*

türleri*, *Peptococcus* türleri*, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri*.

- Bakteriyel septisemi: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)*, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* türleri*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri*.
- Kemik ve eklem enfeksiyonları: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* türleri, *Citrobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri**, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* türleri, *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri.
- Endokardit: *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları)
- Polimikrobik enfeksiyonlar: SİLANEM, *S. pneumonia* (pnömoni, septisemi), *S. Pyogenes* (cilt ve yumuşak doku) veya penisilinaz üretmeyen *S. aureus*'un etken organizmalardan biri olarak görev aldığı enfeksiyonlar dahil olmak üzere, polimikrobiyel enfeksiyonlarda endikedir. Ancak bu organizmaların neden olduğu monobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde genellikle penisilin G gibi daha dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır.

* Bu organizmaların bu organ sistemlerindeki etkinliği 10'dan az enfeksiyonda çalışmıştır.

Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu kistik fibroz, kronik akciğer hastalığı ve alt solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda klinik iyileşme gözlenmiştir ancak yine de bakteriyel eradikasyon her zaman sağlanamayabilir. SİLANEM güvenilirliği ve etkinliği yayınlanmadığı için menenjitli hastalarda endike değildir.

SİLANEM'in gram-pozitif ve gram-negatif aerob ve anaerob bakterilere karşı geniş spektrumu nedeniyle, karma enfeksiyonların tedavisinde ve neden olan organizmaların tanımlanmasından önceki muhtemel tedavide kullanılır. Bu karma enfeksiyonların büyük bir çoğunluğu fekal flora veya vajina, cilt ve ağız floralarından kaynaklanan kontaminasyonla ilişkilidir. Bu karma enfeksiyonlarda SİLANEM genellikle, aminoglikozitlere, sefalosporinlere ve penisilinlere dirençli olan ve en sık karşılaşılan anaerob patojen olan *Bacteroides fragilis*'e karşı etkilidir.

Pseudomonas aeruginosa'nın bazı suşları SİLANEM ile tedavi sırasında hızlı bir direnç geliştirebilir. Bu nedenle terapi başlamış olsa dahi, neden olan

bakterilerin (*Pseudomonas aeruginosa* gibi) tedaviye duyarlılığı, eğer mümkünse test edilmelidir.

Sefalosporinler, penisilinler ve aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklere karşı dirençli olan enfeksiyonların SİLANEM tedavisine cevap verdikleri gösterilmiştir.

SİLANEM ayrıca belirgin operasyon sonrası enfeksiyonların önlenmesinde de endikedir.

Antibakteriyellerin etkinliğini korumak ve ilaca dirençli bakterilerin etkinliğini korumak için SİLANEM sadece duyarlı bakterilerin neden olduğu tespit edilmiş veya bu yönde kuvvetli şüphelerin olduğu enfeksiyonların tedavisinde ya da önlenmesinde kullanılmalıdır. Tedavi seçilirken yada değiştirilirken kültür ve duyarlılık testi sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bu veriler elde yoksa, yerel epidemiyoloji ve duyarlılık çeşitleri tedavinin ampirik seçimine yardımcı olabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

SİLANEM için doz ayarlaması imipenem miktarına göre yapılmıştır ve solüsyonda eşdeğer miktarda silastatin de bulunur.

SİLANEM'in başlangıç olarak günlük toplam dozu enfeksiyonun türü ve şiddetine göre belirlenir ve eşit olarak bölünmüş dozlar olarak uygulanır. Başlangıç dozunun ardından enfeksiyonun şiddetine, patojenin duyarlılığına, renal fonksiyonlara, yaş ve vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılır.

Vücut ağırlığı ≥ 70 kg ve kreatinin klerensi ≥ 71 mL/dk/1.73 m² olan yetişkinlerde 250 mg-1000 mg lık doz her 6-8 saatte bir uygulanmalıdır. İntravenöz infüzyonla 500 mg ve altındaki dozlar 20-30 dakikalık bir süre içinde; daha yüksek dozlar ise 40-60 dakikalık bir süre içinde verilmelidir. İnfüzyon sırasında bulantısı olan hastalarda, infüzyon hızı yavaşlatılabilir.

Vücut ağırlığı < 70 kg ve kreatinin klerensi ≤ 70 mL/dk/1.73 m² olan yetişkinlerde doz azaltılmalıdır.(bkz Tablo 2)

SİLANEM yüksek antimikrobiyel aktiviteye sahiptir ve bu nedenle 50 mg/kg/gün veya 4.0 g/gün'ün üzerinde toplam günlük I.V. dozları önerilmez. Bu miktarların üzerindeki dozların daha fazla etkinlik sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak böbrek fonksiyonu normal, 12 yaş üzeri kistik fibrozlu hastalar bölünmüş dozlar halinde 90 mg/kg'a kadar SİLANEM dozlarıyla tedavi edilmiştir ve 4.0 g aşılmamıştır.

Yetişkinler için operasyon sonrası enfeksiyonlar için anesteziyenin sonrasından 1 g ve ardından 3 saat sonra 1 g SİLANEM intravenöz olarak uygulanır. Yüksek risk taşıyan cerrahi operasyonlarda (kolorektal gibi), anesteziyenin sonrasından 8 ve 16 saat sonra 0.5 g'lık ekstra doz uygulanır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tablo 1. Vücut ağırlığı ≥ 70 kg ve kreatinin klerensi ≥ 71 mL/dk/1.73 m² olan yetişkinlerde intravenöz doz şeması:

Enfeksiyonun türü ve şiddeti	Gram-pozitif ve Gram-negatif aerob ve anaerob türler dahil tam duyarlı organizmalar			Öncelikle <i>P.aeruginosa</i> 'nın bazı suşları dahil olmak üzere daha az duyarlı organizmalar		
	Doz	Uygulama sıklığı	Toplam günlük doz	Doz	Uygulama sıklığı	Toplam günlük doz
Hafif	250 mg	6 saatte bir	1 g	500 mg	6 saatte bir	2 g
Orta şiddette	500 mg	8 saatte bir	1.5 g	500 mg	6 saatte bir	2 g
	500 mg	6 saatte bir	2 g	1 g	8 saatte bir	3 g
Şiddetli, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar	500 mg	6 saatte bir	2 g	1 g	8 saatte bir	3 g
				1 g	6 saatte bir	4 g
Komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonları	250 mg	6 saatte bir	1 g	250 mg	6 saatte bir	1 g
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	500 mg	6 saatte bir	2 g	500 mg	6 saatte bir	2 g

- Vücut ağırlığı < 70 kg ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi ≤ 70 mL/dk/1.73 m²) olan yetişkinlerde doz uygulaması:

SİLANEM böbrek fonksiyonu bozuk ve/veya vücut ağırlığı 70 kg altındaki hastalarda aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde doz azaltılarak kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi, serum kreatinin konsantrasyonundan aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir.

$$T_{cc} \text{ (erkek)} = \frac{(kg \text{ olarak ağırlık})(140\text{-yaş})}{(72) \text{ (mg/dL olarak serum kreatinin)}}$$

$$T_{cc} \text{ (kadın)} = (0.85) \times (\text{yukarıdaki formülle bulunan değer})$$

Doz ayarlaması, enfeksiyonun şiddetine göre Tablo 1'den günlük toplam doz belirlendikten sonra aşağıdaki Tablo 2'de belirtildiği şekilde, hastanın ağırlığına en yakın değer ve hastanın kreatinin klerens kategorisi seçilerek yapılır.

Tablo 2. Kreatinin klerensi (mL/dk/1.73 m ²) ve <70 kg vücut ağırlığı için azaltılmış I.V. Doz Şeması					
	Vücut ağırlığı (kg)				
Kreatinin Klerensi (Cl _{cr})	≥ 70	60	50	40	30
Normal renal fonksiyon için günlük toplam doz: 1 g/gün					
Cl _{cr} ≥71	250mg 6 saatte bir	250mg 8saatte bir	125mg 6 saatte bir	125mg 6 saatte bir	125mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 41-70	250mg 8saatte bir	125mg 6 saatte bir	125mg 6 saatte bir	125mg 8 saatte bir	125mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 21-40	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	125mg 8 saatte bir	125mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir
Cl _{cr} 6-20	250mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir
Normal renal fonksiyon için günlük toplam doz: 1,5 g/gün					
Cl _{cr} ≥71	500mg 8 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250mg 8 saatte bir	125 mg 6 saatte bir
Cl _{cr} 41-70	250mg 6saatte bir	250mg 8 saatte bir	250mg 8 saatte bir	125mg 6 saatte bir	125mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 21-40	250mg 8 saatte bir	250mg 8 saatte bir	250mg 12 saatte bir	125mg 8 saatte bir	125mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 6-20	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir
Normal renal fonksiyon için günlük toplam doz: 2 g/gün					
Cl _{cr} ≥71	500mg 6 saatte bir	500mg 8 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250 mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 41-70	500mg 8 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250 mg 8 saatte bir	125mg 6 saatte bir
Cl _{cr} 21-40	250mg 6 saatte bir	250mg 8 saatte bir	250mg 8 saatte bir	250mg 12 saatte bir	125mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 6-20	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	125mg 12 saatte bir
Normal renal fonksiyon için günlük toplam doz: 3 g/gün					
Cl _{cr} ≥71	1000mg 8 saatte bir	750mg 8 saatte bir	500mg 6 saatte bir	500mg 8 saatte bir	250 mg 6 saatte bir
Cl _{cr} 41-70	500mg 6 saatte bir	500mg 8 saatte bir	500mg 8 saatte bir	250 mg 6 saatte bir	250mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 21-40	500mg 8 saatte bir	500mg 8 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250mg 8 saatte bir	250 mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 6-20	500mg 12 saatte bir	500mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	250 mg 12 saatte bir
Normal renal fonksiyon için günlük toplam doz: 4 g/gün					
Cl _{cr} ≥71	1000mg 6 saatte bir	1000mg 8 saatte bir	750mg 8saatte bir	500mg 6 saatte bir	500 mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 41-70	750mg 8 saatte bir	750mg 8 saatte bir	500mg 6 saatte bir	500 mg 8 saatte bir	250mg 6 saatte bir
Cl _{cr} 21-40	500mg 6 saatte bir	500mg 8 saatte bir	500mg 8 saatte bir	250mg 6 saatte bir	250 mg 8 saatte bir
Cl _{cr} 6-20	500mg 12 saatte bir	500mg 12 saatte bir	500mg 12 saatte bir	250mg 12 saatte bir	250 mg 12 saatte bir

Kreatinin klerensi 6-20 mL/ dakika/1.73 m² olan hastalar 12 saatte bir SİLANEM 125 mg veya 250 mg ile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda 12 saatte bir 500 mg'lık dozlar uygulanırsa nöbet riski artabilir.

Uygulama şekli:

SİLANEM, sadece intravenöz infüzyon uygulama için kullanılır.

Flakon içeriği kullanılmadan önce süspande edilmeli ve uygun infüzyon çözeltisinin 100 ml'sine aktarılmalıdır. (Ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar ve seyreltici listesi için bkz. 6.6)

İntravenöz infüzyonla 500 mg ve altındaki dozlar 20-30 dakikalık bir süre içinde; daha yüksek dozlar ise 40-60 dakikalık bir süre içinde verilmelidir. İnfüzyon sırasında bulantısı olan hastalarda, infüzyon hızı yavaşlatılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. SİLANEM, kreatinin klirensi ≤ 70 ml/dakika/1.73 m² olan hastalarda yukarıda Tablo 2'de belirtilen azaltılmış I.V. doz şemasında belirtildiği şekilde kullanılabilir.

Ağırlığı <30 kg olan böbrek yetmezliği hastalarında SİLANEM kullanılmamalıdır.

Kreatinin klerensi ≤ 5 ml/dakika/1.73 m² olan hastalarda, 48 saat içerisinde hemodiyaliz yapılmadıkça SİLANEM kullanılmamalıdır.

Peritoneal diyalizli hastalarda doz ayarlaması Kreatinin klerensi <10 mL/dakika olan hastalar için verilen doz şemasına göre yapılmalıdır.

Hemodiyaliz hastalarında ve kreatinin klerensi ≤ 5 ml/dakika/1.73 m² olan hastalarda, diyalizden sonra ve ardından 12 saatte bir, kreatinin klerensi 6-20 mL/dakika olan hastalar için verilen doz şemasına göre doz uygulaması yapılmalıdır.

Diyaliz hastaları, özellikle santral sinir sistemi ile ilgili bir hastalığı olan ya da geçirmiş olanlar, dikkatle takip edilmelidirler. Hemodiyaliz hastalarında SİLANEM, ilaçla sağlanacak yarar, nöbet risklerinden daha ağır ise tavsiye edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİLANEM kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

SİLANEM yenidoğan-16 yaş arası hastalarda kullanılabilir.

SİLANEM pediyatrik hastalarda aşağıda belirtilen dozlarda kullanılır:

- ≤ 3 ay ve ≥ 1500 g vücut ağırlığındaki, santral sinir sistemi hastalığı bulunmayan bebeklerde:
 - < 1 hafta : 25 mg/kg , 12 saatte bir
 - 1-4 hafta : 25 mg/kg, 8 saatte bir
 - 4 hafta-3 ay : 25 mg/kg, 6 saatte bir
- >3 ay ve santral sinir sistemi hastalığı bulunmayan çocuklarda:
 - > 3 ay-3 yaş : 15-25 mg/kg, 6 saatte bir

Daha küçük prematüre bebeklerde (670-1890 g ağırlığındaki) yapılan doz belirleme çalışmalarında 12 saatte bir, 15-30 dakikalık infüzyonla verilen 20 mg/kg'lık doz sonucunda uygun imipenem plazma konsantrasyonları (43 µg/ml ve 1.7 µg/ml ortalama doruk ve vadi plazma imipenem konsantrasyonu) elde edilmiş ancak çoklu dozlarından sonra silastatin hafif düzeyde birikme yapmıştır. Bu birikimin güvenliliği bilinmemektedir.

Günlük toplam doz, tam duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda 2g/gün, daha az duyarlı mikroorganizmaların (özellikle bazı *P.aeruginosa* suşlarının) neden olduğu enfeksiyonlarda 4g/gün'dür. Kistik fibrozlu pediatrik hastalarda 90 mg/kg/gün'lük dozun üzerindeki dozlar kullanılmıştır.

500 mg ve altındaki dozlar 15-30 dk içerisinde, 500 mg üzerindeki dozlar ise 40-60 dakika içerisinde intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

SİLANEM kullanımı, santral sinir sistemi hastalığı olan pediatrik hastalarda ve 30 kg altındaki, böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşa göre doz ayarlaması gerekmez.

Bu ilaç genel olarak böbrekler ile atıldığı için renal yetmezliği ya da renal fonksiyonu azalmış olan geriyatrik hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Hastaların böbrek fonksiyonları izlemek de faydalı olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SİLANEM, bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün her 500 mg'lık dozunda 35.7 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SİLANEM, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde etkilidir, viral enfeksiyonlarda etkili değildir.

SİLANEM ile diğer beta-laktam antibiyotikler, penisilinler ve sefalosporinler arasında kısmi çapraz alerjik reaksiyon konusunda bazı klinik ve laboratuvar kanıtları vardır. Çoğu beta-laktam antibiyotikle anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir. SİLANEM tedavisinden önce diğer beta-laktam antibiyotiklere, penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer alerjenlere karşı önceden bir aşırı

duyarlılık olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer alerjik bir reaksiyon oluşursa, SİLANEM tedavisine devam edilmemelidir.

Ciddi anaflaktik reaksiyonlarda epinefrin ile acil müdahale gerekir. Tedavi için oksijen, intravenöz steroidler uygulanmalı ve hava yolu açık tutulmalı ve gerekirse entübasyon uygulanmalıdır.

Yaklaşık tüm antibiyotikler için hafiften hayatı tehdit edici şiddete kadar değişebilen psödomembranöz kolit olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, gastrointestinal hastalık, özellikle kolit öyküsü olanlara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. Antibiyotik kullanırken diyare gelişen hastalarda psödomembranöz kolit tanısının göz önünde tutulması önem taşır. Çalışmalar antibiyotiğe bağlı kolitin primer nedeninin *Clostridium difficile*'in ürettiği bir toksin olduğunu göstermişse de diğer nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif vakalarda ilacın kesilmesi yeterlidir. Şiddetli ve orta şiddetli vakalarda dikkat edilmeli ve *C. Difficile*'e karşı klinik etkili önlemler (sıvı, elektrolit ve protein takviyesi ve *C.difficile*'yi hedefleyen antibakteriyel bir ilaç ile tedavi gibi) alınmalıdır. *Clostridium difficile* kaynaklı diyarenin antibakteriyel ajanlar uygulandıktan sonra da ortaya çıktığı bildirildiğinden, antibiyotik tedavisi sonlandırıldıktan sonra ya da tedaviye başlanırken hastanın tıbbi öyküsü dikkatle alınmalıdır.

Diğer beta-laktam antibiyotiklerle olduğu gibi, I.V. formülasyonuna bağlı olarak miyoklonik aktivite, konfüzyon durumları, veya nöbet (seizure) gibi MSS yan etkileri bildirilmiştir. Bu yan etkiler özellikle böbrek fonksiyonuna ya da vücut ağırlığına göre ayarlanması gereken dozlar aşıldığında ortaya çıkmıştır. Bu deneyimlerle, daha çok MSS bozukluğu (beyin lezyonu, seizure öyküsü) ve/veya uygulanan maddelerin birikiminin söz konusu olabileceği böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda karşılaşılmıştır. Ancak MSS ya da renal yetmezliği olmayan hastalarda da bu MSS yan etkiler rapor edilmiştir. Özellikle bu hastalarda önerilen dozun dışına çıkılmaması zorunluluğu vardır. Çünkü önerilen dozlar aşıldığında, nöbet geçirme riski böbrek fonksiyonu bozulmamış hastalara göre daha yüksektir.

Konvülsif aktiviteye neden olan faktörlerin bulunduğu hastalarda önerilen doza ve dozaj takvimlerine tam olarak uyulmalıdır. Nöbetleri olan hastalarda antikonvülsan tedavi sürdürülmelidir. Fökal tremorlar, miyoklonus veya nöbet ortaya çıkarsa, hastalar nörolojik olarak değerlendirilmeli ve eğer başlatılmadıysa, antikonvülsan tedaviye geçilmelidir. Eğer MSS semptomları devam ederse SİLANEM dozu azaltılmalı yada kesilmelidir.

Kreatinin klerensi ≤ 5 ml/dakika/1.73 m² olan hastalarda, 48 saat içerisinde hemodiyaliz yapılmadıkça SİLANEM kullanılmamalıdır. Hemodiyaliz hastalarında SİLANEM, ilaçla sağlanacak yarar, nöbet risklerinden daha fazla ise tavsiye edilmelidir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, SİLANEM'in uzun süreli kullanımı esnasında duyarlı olmayan organizmalar aşırı derecede çoğalabilir. Bu nedenle hastaların

durumları belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Eğer tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşursa, gerekli önlemler alınmalıdır.

Kanıtlanmış veya kuvvetle kuşkuyla bir bakteri enfeksiyonu veya profilaktik endikasyon olmadıkça SİLANEM reçete edilmemelidir çünkü bu ilaca dirençli bakterilerin gelişme riskini artırabilir.

SİLANEM ile uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik sistem dahil organ sistem fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gansiklovir nöbet riskini arttırabileceği için SİLANEM ile kullanılması tavsiye edilmez.

Probenesid imipenemin miktarını/etkisini arttırabileceği için SİLANEM ile kullanılması tavsiye edilmez.

SİLANEM diğer antibiyotiklerle fiziksel olarak, birbiri içerisinde karıştırılarak kullanılmamalıdır. Ancak aminoglikozitler gibi diğer antibiyotiklerle eş zamanlı kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SİLANEM'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

SİLANEM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda teratojenik etki bulunmamıştır ancak maternal toksisite görülmüştür. SİLANEM'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili olarak yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, SİLANEM'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmez ancak potansiyel yarar fetus ve anne üzerindeki potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İmipenem ve silastatin'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İmipenem ve silastatin'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SİLANEM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin

karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SİLANEM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Günde 80 mg/kg'a kadar intravenöz ve 320 mg/kg subkutan dozlarda yapılan klinik çalışmalarda, fetus vücut ağırlığında hafif artışlar en yüksek doz ile sınırlıdır. SİLANEM'in üreme yeteneği ve fertilité üzerine başka istenmeyen bir etkisi gözlemlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİLANEM uygulaması ile ilgili araç veya makine kullanımı üzerine bilinen spesifik herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak baş dönmesi, psöşik bozukluklar, konfüzyon ve nöbet gibi bazı MSS yan etkileri araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

SİLANEM genellikle iyi tolere edilir, yan etkiler nadiren tedavinin durdurulmasını gerektirir, bunlar da hafif ve geçicidir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan : Eozinofili, lökopeni, agranülositopeniyi de içeren nötropeni, trombositosis, trombositopeni, hemoglobin düşüşü, protrombin zamanında artma, direkt pozitif Coombs testi
Bilinmiyor : Hemolitik anemi, pansitopeni, kemik iliği depresyonu

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek : Anaflaktik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın : Nöbet
Yaygın olmayan : Miyoklinik aktivite, halüsinasyonları da içeren psöşik bozukluklar, konfüzyon durumları, parestezi, tat alma bozuklukları
Bilinmiyor : Baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali, ensefalopati, vertigo

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan : İşitme kaybı, tinnitus

Kardiyak bozukluklar

Yaygın : Taşikardi
Bilinmiyor : Palpitasyon

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor : Hipotansiyon

Solunum, göğüs ve mediastinum ile ilgili bozukluklar

Bilinmiyor : Göğüs rahatsızlıkları, dispne, hiperventilasyon, torasik spin ağrısı

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Bulantı, diyare, kusma
Yaygın olmayan : Dişte ve dilde renklenmeler, psödomembranöz kolit,
Bilinmiyor : Hemorajik kolit, gastro enteritis, abdominal ağrı, glosit, dil papiller hipertropi, mide ekşimesi, farenjeal ağrı, tükrük salgılanmasında artış

Hepatobilyar bozukluklar

Yaygın olmayan : Serum transaminazlarında artış, bilirubin/serum alkali fosfataz yükselmeleri
Seyrek : Hepatit

Deri ve subkütan doku bozuklukları

Yaygın : Döküntü
Yaygın olmayan : Pruritus, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, ilaca bağlı ateş, kandidiyazis
Seyrek : Toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit
Bilinmiyor : Kızarma, siyanoz, aşırı terleme, cilt yapı değişiklikleri, pruritus vulvae

Renal ve üriner bozukluklar

Yaygın : Oligüri/anüri
Yaygın olmayan : Poliüri, serum kreatinin ve BUN değerlerinde yükselme, idrarda renk değişiklikleri (zararsızdır ve hematüri ile karıştırılmamalıdır)
Seyrek : Akut böbrek yetmezliği

* Pre-renal azotemi veya böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açabilecek faktörlerin genellikle bulunması nedeniyle, SİLANEM'in böbrek fonksiyon değişikliklerindeki rolünü belirlemek zordur.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Flebit/Tromboflebit
Yaygın olmayan : Endurasyon, uygulama bölgesinde ağrı
Bilinmiyor : Poliartralji, asteni

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İmipenem ve silastatin hemodiyaliz edilebilir ancak prosedür kullanışsız olduğu için doz aşımındaki uygulaması bilinmemektedir. Doz aşımı halinde SİLANEM kullanımı durdurulur ve semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Sistemik kullanılan antibiyotikler, Karbapenemler
ATC kodu : J01DH51

Etki mekanizması:

SİLANEM intravenöz uygulama için kullanılan geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotiktir. SİLANEM, imipenem ve silastatin karışımı ile tampon olarak sodyum bikarbonatın kullanıldığı steril bir formülden oluşur.

İmipenem; tienamisinler denilen yeni bir beta-laktam antibiyotik sınıfının ilk üyesidir. İmipenem bakteriyel hücre duvarı sentezinin güçlü bir inhibitörüdür. Diğer antibiyotiklerden daha güçlü bakteriyel etkiye sahiptir. Ayrıca bakteriyel beta-laktamazlar ile degradasyona karşı dirençlidir. Bundan dolayı diğer beta laktam antibiyotiklere karşı dirençli mikroorganizmaların büyük bir yüzdesine karşı etkilidir. Ancak böbrekler tarafından bir kimyasal reaksiyon ile inaktif hale getirilir.

Silastatin sodyum; imipenemin böbrekte metabolize edilmesini, inaktif hale gelmesini önleyen ve buna bağlı olarak kandaki ve üriner sistemdeki aktif imipenem konsantrasyonunu artırarak enfeksiyona sebep olan bakterilerin yok edilmesini sağlayan, spesifik bir enzim inhibitörüdür. Bu nedenle SİLANEM genellikle silastatin ile kombine olarak kullanılır. Silastatin kendi bakteriyel aktivitesini göstermez ve imipenemin antibakteriyel aktivitesine etki etmez.

Mikrobiyolojisi:

İmipenemin bakterisit aktivitesi hücre duvarı sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır.

SİLANEM, farklı antibakteriyel spektrumlara sahiptir. SİLANEM gram-negatif türlere karşı yeni sefalosporinler ve penisilinler gibi spektrum gösterir. Gram-pozitif türlere karşı ise yüksek bakteriyel etki gösterir.

SİLANEM'in antibakteriyel spektrumu incelenmiş olan diğer tüm antibiyotiklerin spektrumlarından daha geniştir ve klinik bakımından önemli tüm patojenleri kapsar. İmipenem, gram-pozitif ve gram-negatif organizmaların büyük bir kısmına karşı in vitro etkilidir.

SİLANEM'in etkili olduğu mikroorganizmalar şunlardır:

Gram-Pozitif Aeroblar: *Bacillus spp*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp*, *Pediococcus spp*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşları dahil), *Staphylococcus epidermidis* (penisilinaz üreten suşları dahil), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus Group C*, *Streptococcus Group G*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae PRSP*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans grubu streptokoklar* (alfa ve gama hemolitik suşlar dahil).

* *Enterococcus faecium* ve bazı metisiline dirençli stafilokoklar SİLANEM 'e duyarlı değildir.

Gram-Negatif Aeroblar: *Achromobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *Bordetella bronchianis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenza* (beta laktamaz üreten suşları dahil), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morgani* (*Proteus morgani*), *Neisseria gonorrhoeae* (penisilinaz üreten suşları dahil), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* (*Proteus rettgeri*), *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Salmonella spp.*, *Salmonella typhi*, *Serratia spp.*, *Serratia proteamaculans* (*Serratia liquefaciens*), *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.* (*pasteurella*), *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*.

* *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) ve bazı *Pseudomonas cepecia* suşları genellikle SİLANEM'e duyarlı değildir.

Gram-Pozitif Anaeroblar: *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Clostridium pefringens*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Microaerophilic streptococci*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, (*P. acnes* dahil).

Gram-Negatif Anaeroblar: *Bacteroides spp.*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetataomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium spp.*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica* (*Bacteroides asaccharolytica bivius*), *Prevotella bivia* (*Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (*Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (*Bacteroides intermedius*), *Prevotella melaninogenica* (*Bacteroides melaninogenicus*), *Veillonella spp.*

Diğerleri: *Mycobacterium fortuitum*, *Myobacterium smegmatis*.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: İmipenem ve silastatinin 500 mg'lık dozunun I.V. uygulamasının ardından imipenemin antimikrobiyal aktivitesi 20 dakika içinde meydana gelir ve ortalama 21-58 mcg/ml'dir. Bu değer 250 mg için 14-24 mcg/ml ve 1000 mg için 41-83 mcg/ml'dir. SİLANEM'in, bu dozlarda, antimikrobiyel aktivitesinin plazma düzeyleri 4-6 saat içinde 1 mcg/ml'nin altına düşer. Silastatin pik plazma düzeylerine 20 dakika içinde ulaşır ve 500 mg'lık doz için 31-49 mcg/ml'dir. Bu değer 250 mg için 15-25 mcg/ml ve 1000 mcg için 56-88 mcg/ml'dir.

Dağılım: İmipenem ve silastatin için plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. İmipenemin insan plazma proteinlerine bağlanma oranı % 20 ve silastatinin % 40'dır.

Biyotransformasyon: İmipenem tek olarak uygulandığında böbreklerde metabolize olur ve idrarda düşük imipenem düzeylerine neden olur. Silastatin sodyum imipenemin böbreklerde metabolize olmasını engeller ve böylece antibakteriyel imipenemin üründeki miktarı artar. İmipenem ve silastatin birlikte uygulandığında idrarda imipenemin yeterli antibakteriyel düzeylerine ulaşılır.

Eliminasyon: İmipenem ve silastatin uygulandıktan sonra 10 saat içerisinde, idrarda % 70 oranında değişmemiş halde bulunur. 10 saatten sonra idrarla atılım gerçekleşmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: SİLANEM'in 6 saatte bir IV yoldan uygulanmasından sonra, plazma ve idrarda imipenem ya da silastatin birikimi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlilik ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum bikarbonat

6.2. Geçimsizlikler

SİLANEM kimyasal olarak laktat ile geçimsizdir ve laktat içeren çözücüler ile seyreltilmemelidir. Ancak SİLANEM, laktat çözeltisinin infüzyon edildiği bir IV tüp ile uygulanabilir.

SİLANEM, diğer antibiyotiklere fiziksel olarak eklenmemeli ve karıştırılmamalıdır. Ancak, SİLANEM aminoglikozidler gibi bazı diğer antibiyotikler ile eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Bu tıbbi ürün, kısım 6.6.'da belirtilen çözücüler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz içeren SİLANEM flakonları 25°C altındaki sıcaklıklarda, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Kısım 6.6'da belirtilen çözücüler ile hazırlanan solüsyon 25°C nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat, buzdolabında ise (2-8°C) 24 saat saklanabilir.

Hazırlanan solüsyonu dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 cc Tip I Cam flakon, gri teflon kaplamalı tıpa, flipofflu alüminyum kapak ve kullanma talimatı içeren karton kutu.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Ürünün seyreltmesine ilişkin talimatlar:

Flakon içeriği süspansiyon halinde edilmeli ve uygun infüzyon çözeltisinin 100 ml'sine aktarılmalıdır. Kullanmadan önce flakona aşağıda belirtilen uygun bir infüzyon çözeltisinin 10 ml'si eklenir, iyice çalkalanır ve flakon içeriği süspansiyon edilir. Oluşan süspansiyon, infüzyon çözeltisi içeren ambalaja aktarılır.

Flakon içeriğinin infüzyon çözeltisine aktarımının tam olmasını sağlamak için ek 10 ml infüzyon çözeltisinin ilavesi ile işlem tekrarlanır. Karışım, berrak bir çözelti olana kadar çalkalanmalı ve ardından bir sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır.

DİKKAT: SÜSPANSİYON DİREKT İNFÜZYON İÇİN KULLANILMAMALIDIR.

Çözeltinin son konsantrasyonu 5 mg/mL imipenem'i geçmemelidir.

SİLANEM'i seyreltmek için kullanılabilen seyreltici çözeltiler:

- % 0.9 Sodyum klorür
- % 5 veya % 10 Dekstroz
- % 5 Dekstroz ve % 0.9 Sodyum klorür
- % 0.225 Salin solüsyonu ile % 5 Dekstroz
- % 0.45 Salin solüsyonu ile % 5 Dekstroz
- % 0.15 Potasyum Klorür Solüsyonu ile % 5 Dekstroz
- % 5 ve % 10 Mannitol

SİLANEM, seyreltikten sonra renksiz ya da sarı renk bir solüsyon oluşur. Bu renk aralığındaki renk değişiklikleri, ürünün etkinliğini değiştirmez.

Hazırlanan SİLANEM solüsyonunu dondurmuyunuz.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0 216 492 57 08

Fax : 0 216 334 78 88

E-posta : info@kocakfarma.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

224/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ