

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİLANEM 500 mg/500 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir 20 ml'lik flakon, 500 mg imipeneme eşdeğer 542,5 mg imipenem monohidrat ve 500 mg silastatine eşdeğer 542,5 mg silastatin sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakon yaklaşık 0,23 mEq sodyuma (yaklaşık 5,47 mg) eşdeğer 20 mg sodyum bikarbonat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için toz

Beyaz-beyaza yakın veya açık sarı renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SİLANEM IV, aşağıdaki mikroorganizmaların duyarlı suşlarının neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Alt solunum yolu enfeksiyonları: *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar), *Acinetobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella* türleri, *Serratia marcescens*.
- Üriner sistem enfeksiyonları (komplike ve komplike olmayan): *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar)*, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii**, *Proteus vulgaris**, *Providencia rettgeri**, *Pseudomonas aeruginosa*.
- İntra-abdominal enfeksiyonlar: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar)*, *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 streptococci), *Enterobacter* türleri*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* türleri*, *Proteus* türleri, *Bifidobacterium* türleri*, *Peptococcus* türleri*, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri*.

- Bakteriyel sepsisemi: *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 suşlar), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Deri 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 suşlar)
- Polimikrobik enfeksiyonlar: SİLANEM IV; *S.pneumoniae* (pnömoni, sepsisemi), *S. pyogenes* (deri ve yumuşak doku) veya penisilinaz üretmeyen *S.aureus* dahil polimikrobik 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 çalışılmıştır.

SİLANEM IV, menenjit tedavisinde endike değildir.

Pediyatrik kullanım için (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.2)

SİLANEM IV, gram-pozitif ve gram-negatif aerob ve anaerob bakterilere karşı geniş spektrumlu bakterisit etkisi olduğundan karışık enfeksiyonların tedavisinde ve neden olan organizmaların belirlenmesinden önce ampirik tedavide kullanılır.

Pseudomonas aeruginosa'dan kaynaklanan kistik fibroz, kronik akciğer hastalığı ve alt solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda klinik iyileşme gözlenmiş olmasına karşın, bakteriyel eradikasyon her zaman sağlanamayabilir.

Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, bazı *Pseudomonas aeruginosa* suşları SİLANEM IV tedavisi sırasında oldukça hızlı direnç geliştirebilmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi sırasında, klinik yönden uygun olduğunda periyodik duyarlılık testleri yapılmalıdır.

Diğer antibiyotiklere (örn., sefalosporinler, penisilin ve aminoglikozidler) dirençli enfeksiyonların imipenem/silastatin tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir.

İlaça dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve SİLANEM IV ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak amacıyla SİLANEM IV yalnızca duyarlı bakterilerden kaynaklandığı kanıtlanmış veya bu yönde kuvvetli kuşkular olan enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmalıdır. Antibakteriyel tedavi seçilirken veya değiştirilirken kültür

ve duyarlılık testi sonuçları dikkate alınmalıdır. Bu tip verilerin yokluğunda, yerel epidemiyoloji ve duyarlılık modelleri tedavinin ampirik seçimine yardımcı olabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin

SİLANEM IV'nin dozaj önerileri uygulanacak imipenem miktarını temsil eder. Çözeltide eşdeğer miktarda silastatin de bulunmaktadır. Her 125 mg, 250 mg veya 500 mg doz 20-30 dakika içinde intravenöz uygulamayla verilmelidir. Her 750 mg veya 1000 mg doz 40-60 dakika boyunca infüzyonla verilmelidir. İnfüzyon sırasında bulantısı olan hastalarda infüzyon hızı yavaşlatılabilir.

SİLANEM IV'nin toplam günlük dozu enfeksiyonun tipine veya şiddetine göre belirlenmeli ve patojen(ler)in duyarlılık derecesi, böbrek fonksiyonu ve vücut ağırlığı dikkate alınarak eşit bölünmüş dozlar halinde verilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkinlerde (kreatinin klirensi ≤ 70 ml/dak./1,73 m²) bu metnin bir sonraki bölümünde tarif edilen dozaj ayarlaması gerekir.

Böbrek Fonksiyonu Normal ve Vücut Ağırlığı ≥ 70 kg olan Erişkinlerde İntravenöz Dozaj Şeması

Tablo I'de gösterilen dozlar böbrek fonksiyonları normal ve vücut ağırlığı 70 kg olan bir hastayı esas alır. Bu dozlar kreatinin klirensi ≥ 71 ml/dak./1,73 m² ve vücut ağırlığı ≥ 70 kg olan hastalarda kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi ≤ 70 ml/dak./1,73 m² ve/veya vücut ağırlığı 70 kg'ın altında olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bkz. Tablo II ve III).

Tablo I'in A sütununda yer alan doz rejimleri, patojen türlerin büyük kısmını oluşturan tam duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar için önerilmektedir. Tablo I'in B sütununda yer alan doz rejimleri, imipeneme orta düzeyde duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar için önerilir (esas olarak bazı *P. aeruginosa* suşları).

TABLO I
BÖBREK FONKSİYONU NORMAL OLAN VE VÜCUT AĞIRLIĞI ≥ 70 kg OLAN
ERİŞKİNLERDE İNTRAVENÖZ DOZAJ ŞEMASI

Enfeksiyonun Tipi veya Şiddeti	A Gram-pozitif ve gram-negatif aeroblar ve anaeroblar dahil olmak üzere tam duyarlı organizmalar	B Orta düzeyde duyarlı organizmalar, esas olarak bazı <i>P. aeruginosa</i> suşları
Hafif	6 saatte bir 250 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1 g)	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2 g)
Orta	8 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1,5 g) veya 6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2 g)	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2 g) veya 8 saatte bir 1 g (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 3 g)
Şiddetli, sadece, yaşamı tehdit eden	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2 g)	8 saatte bir 1 g (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 3 g) veya 6 saatte bir 1 g (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 4 g)

Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu	6 saatte bir 250 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1 g)	6 saatte bir 250 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1 g)
Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonu	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2 g)	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2 g)

SİLANEM IV'nin yüksek antimikrobiyal etkinliği nedeniyle, maksimum günlük toplam dozun günde 50 mg/kg veya günde 4 g'ı aşmaması (hangisi daha düşükse) önerilir. Daha yüksek dozların daha fazla etkinlik sağladığı yönünde bir kanıt yoktur. Ancak böbrek fonksiyonu normal, 12 yaş üzeri kistik fibrozlu hastalar bölünmüş dozlar halinde günde 90 mg/kg'a kadar imipenem/silastatin dozlarıyla tedavi edilmiştir ve günde 4 g aşılmamıştır.

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan ve/veya Vücut Ağırlığı < 70 kg olan Erişkinlerde Azaltılmış İntravenöz Dozaj Şeması

Aşağıdaki tablolarda gösterildiği gibi, kreatinin klirensi ≤ 70 ml/dak/1,73 m² ve/veya vücut ağırlığı 70 kg'ın altında olan hastalarda SİLANEM IV dozunun azaltılması gerekir. Kreatinin klirensi aşağıdaki denklemle serum kreatinin konsantrasyonundan hesaplanabilir:

$$\text{Tkk (Erkekler)} = \frac{(\text{kg cinsinden ağırlık}) (140 - \text{yaş})}{(72) (\text{mg/dl cinsinden kreatinin})}$$

$$\text{Tkk (Kadınlar)} = 0.85 \times \text{üstteki değer}$$

Böbrek fonksiyonu bozulmuş ve/veya vücut ağırlığı düşük erişkinlerde dozu belirlemek için:

1. Enfeksiyon özelliklerine göre Tablo I'den toplam günlük dozu seçin.
2. a) Toplam günlük doz 1 g, 1,5 g veya 2 g ise, Tablo II'nin uygun alt bölümünü kullanın ve 3. basamağa ilerleyin.
b) Toplam günlük doz 3 g veya 4 g ise, Tablo III'ün uygun alt bölümünü kullanın ve 3. basamağa ilerleyin.
3. Tablo II veya III'ten:
 - a) Vücut ağırlığı kolonundan hastanın ağırlığına (kg) en yakın değeri seçin.
 - b) Hastanın kreatinin klirens kategorisini seçin.
 - c) Satır ve sütunun çakıştığı bölüm, azaltılmış dozaj rejimini gösterir.

TABLO II
BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN VE/VEYA VÜCUT AĞIRLIĞI < 70 kg
OLAN ERİŞKİN HASTALARDA SİLANEM IV'NİN AZALTILMIŞ İNTRAVENÖZ
DOZAJI

			Vücut Ağırlığı (kg)				
			≥70	60	50	40	30
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 1 g/gün ise	ve kreatinin klirensi (ml/dak/1,73 m ²) ise:	≥71	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg	6 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		41-70	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg	6 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		21-40	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg
		6-20	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 1,5 g/gün ise	ve kreatinin klirensi (ml/dak/1,73 m ²) ise:	≥71	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg
		41-70	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		21-40	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		6-20	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 2 g/gün ise	ve kreatinin klirensi (ml/dak/1,73 m ²) ise:	≥71	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		41-70	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg
		21-40	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 125 mg
		6-20	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 125 mg

TABLO III
BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN VE/VEYA VÜCUT AĞIRLIĞI < 70 kg OLAN ERİŞKİN HASTALARDA SİLANEM IV' NİN AZALTILMIŞ İNTRAVENÖZ DOZAJI

			Vücut Ağırlığı (kg)				
			≥70	60	50	40	30
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 3 g/gün ise	ve kreatinin klirensi (ml/dak/1,73 m ²) ise:	≥71	8 saatte bir 1000 mg	8 saatte bir 750 mg	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg
		41-70	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		21-40	8 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		6-20	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 4 g/gün ise	ve kreatinin klirensi (ml/dak/1,73 m ²) ise:	≥71	6 saatte bir 1000 mg	8 saatte bir 1000 mg	8 saatte bir 750 mg	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg
		41-70	8 saatte bir 750 mg	8 saatte bir 750 mg	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg
		21-40	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		6-20	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg

Kreatinin klirensi 6-20 ml/dak/1,73 m² olan hastalar çoğu patojenler için 12 saatte bir SİLANEM IV 125 mg veya 250 mg ile tedavi edilmelidir. Bu hastalara 12 saatte bir 500 mg'lık dozlar uygulanırsa nöbet riski artabilir.

Kreatinin klirensi ≤ 5 ml/dak/1,73 m² olan hastalar 48 saat içinde hemodiyalize başlanamayacaksa SİLANEM IV almamalıdır. Periton diyalizine giren hastalarda imipenem/silastatin kullanımının önerilebilmesi için yeterli bilgi yoktur.

Hemodiyaliz

Kreatinin klirensleri ≤ 5 ml/dak/1,73 m² olan ve hemodiyalize giren hastaları tedavi ederken kreatinin klirensleri 6-20 ml/dak/1,73 m² olan hastaların dozaj önerileri kullanılabilir (bkz. TABLO III Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan ve/veya Vücut Ağırlığı < 70 kg olan Erişkin Hastalarda SİLANEM IV'nin Azaltılmış İntravenöz Dozajı). Hem imipenem hem de silastatin hemodiyaliz sırasında dolaşımdan uzaklaştırılır. Hasta SİLANEM IV'yi hemodiyaliz seansının bitiminden sonra 12 saat aralıklarla almalıdır. Diyaliz hastaları (özellikle de geçmişinde MSS hastalığı olanlar) dikkatle takip edilmelidir; hemodiyalize giren hastalarda SİLANEM IV sadece ilacın yararı nöbet riski potansiyelinden fazla olduğunda önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

ÇÖZELTİNİN HAZIRLANMASI

İnfüzyon Şişeleri

SİLANEM IV tozun infüzyon şişelerinin içeriği 100 ml seyreltici içerisinde saklanmalı (seyreltici listesi için bkz. Bölüm 6.2 ve 6.4) ve berrak bir çözelti elde edilene kadar çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için Tablo II ve Tablo III'te verilen dozaj programı uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda imipenem/silastatin kullanımı ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

SİLANEM IV'nin pediyatrik hastalarda (yenidoğandan 16 yaşa kadar) kullanımı erişkinlerde imipenem/silastatin ile yapılan iyi kontrol edilmiş, yeterli çalışmalardan elde edilen kanıtlar ve pediyatrik hastalarda yapılan aşağıdaki klinik çalışmalar ve yayımlanmış literatürler ile desteklenmektedir: 3 aylık ve daha büyük yaşta 178** pediyatrik hastada (MSS dışı enfeksiyonları olan) yapılan yayımlanmış çalışmalara dayanarak, SİLANEM IV'nin önerilen dozu altı saatte bir 15-25 mg/kg/dozdur. 3 aylıktan 3 yaşa kadar çocuklarda 25 mg/kg/doz ve 3-12 yaş arası çocuklarda 15 mg/kg/dozu içeren dozlar 60 dakikadaki çoklu infüzyonlardan sonra imipenemin sırasıyla $1,1 \pm 0,4$ mcg/ml ve $0,6 \pm 0,2$ mcg/ml ortalama vadi plazma konsantrasyonlarını sağlamıştır; imipenemin vadi idrar konsantrasyonları her iki dozda 10 mcg/ml'nin üzerindeydi. Bu dozlar MSS dışı enfeksiyonların tedavisi için yeterli plazma ve idrar konsantrasyonlarını sağlamıştır. Erişkinlerde yapılan çalışmalara dayanarak, tam duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisi için günlük maksimum doz günde 2 g ve orta derecede duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi için (esas olarak bazı *P. aeruginosa* suşları) günlük doz 4 g'dır. (bkz. Bölüm 4.2, Tablo I). Kistik fibrozlu hastalarda daha yüksek dozlar (daha büyük çocuklarda günde 90 mg/kg'a kadar) kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

3 aylık ve daha küçük 135*** pediyatrik hastada (vücut ağırlığı $\geq 1,500$ g) yapılan çalışmalara dayanarak MSS dışı enfeksiyonlarda aşağıdaki dozaj takvimi önerilir:

Yaşı 1 haftadan küçükler: 12 saatte bir 25 mg/kg

Yaşı 1-4 hafta arası hastalar: 8 saatte bir 25 mg/kg

Yaşı 4 hafta- 3 ay arası hastalar: 6 saatte bir 25 mg/kg.

Daha küçük (yaşamın ilk haftasında) prematüre bebeklerde (ağırlık: 670-1,890 g) yapılan yayımlanmış bir doz saptama çalışmasında, 15-30 dakikalık infüzyonla 12 saatte bir verilen 20 mg/kg dozu çoklu dozlardan sonra sırasıyla 43 mikrogram/ml ve 1,7 mcg/ml ortalama pik ve vadi plazma imipenem konsantrasyonları sağlamıştır. Ancak SİLANEM IV'nin çoklu dozlarından sonra yenidoğanlarda silastatin hafif düzeyde birikebilir. Bu birikimin güvenliği bilinmemektedir.

** İki hasta 3 aylıktan küçüktü.

*** Bir hasta 3 aylıktan büyüktü.

Nöbet riski nedeniyle MSS enfeksiyonları olan pediatrik hastalarda SİLANEM IV önerilmez.

Yeterli veri bulunmadığından imipenem/silastatin böbrek fonksiyon bozukluğu olan, 30 kg'ın altındaki pediatrik hastalarda önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

İmipenem/silastatin ile yapılan klinik çalışmalarda (pazarlama sonrası çalışmalar dahil) 18 yaş ve üzeri yaklaşık 3600 hastadan yaklaşık 2800'ü imipenem/silastatin almıştır. İmipenem/silastatin alan hastalarda, 65 yaş ve üzeri yaklaşık 800 kişiye ait veriler mevcuttur; bunlara 75 yaş ve üzeri yaklaşık 300 hasta dahildir. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik veya etkililik yönünden genel farklar gözlenmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimler yaşlılar ile genç hastalar arasında yanıt yönünden farkları ortaya koymamıştır. Ancak yine de bazı yaşlı bireylerde daha fazla duyarlılık olasılığı da dikkate alınmalıdır.

Bu ilacın ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda bu ilaç ile toksik reaksiyon riski daha fazla olabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalmış olabileceğinden doz seçiminde dikkatli olunması gerekir ve böbrek fonksiyonunu izlemek yararlı olabilir.

Yaşa göre doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)
- Diğer karbapenem antibakteriyel ajanlarına aşırı duyarlılık
- Diğer beta laktam antibakteriyel ajanlarına (ör: penisilinler veya sefalosporinler) şiddetli aşırı duyarlılık (ör: anafilaktik reaksiyon, ciddi deri reaksiyonları)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Belirli bir hastanın tedavisi için imipenem/silastatin seçiminde enfeksiyonun şiddeti, diğer uygun antibakteriyel maddelere karşı direnç prevalansı ve karbapeneme dirençli bakterilerin seçilmesi riski gibi etmenlere dayanılarak bir karbapenem antibakteriyel maddesini kullanmanın uygunluğu dikkate alınmalıdır.

Aşırı duyarlılık

Beta-laktamlar ile tedavi edilen hastalarda ciddi ve bazen ölümlü sonuçlanan aşırı duyarlılık (anafilaksi) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar çoklu alerjenlere karşı duyarlılık öyküsü olan kişilerde daha fazla ortaya çıkma eğilimi gösterir.

SİLANEM IV ile tedaviye başlanmadan önce karbapenemler, penisilinler, sefalosporinler, diğer beta-laktamlar ve diğer alerjenlere karşı geçmişteki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). SİLANEM IV'ye alerjik reaksiyon meydana gelirse, tedavi derhal bırakılmalıdır. **(Ciddi anafilaktik reaksiyonlar, derhal acil durum tedavisi gerektirir.)**

Hepatik

İmipenem/silastatin ile tedavi boyunca hepatik toksisite riski (örneğin transaminaz artışı, hepatik yetmezlik ve fulminant hepatit gibi) nedeniyle karaciğer fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanımı: önceden karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda karaciğer fonksiyonu imipenem/silastatin ile tedavi boyunca izlenmelidir. Doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Hematoloji

İmipenem/silastatin ile tedavi sırasında pozitif bir doğrudan veya dolaylı Coombs testi sonucu ortaya çıkabilir.

Antibakteriyel spektrum

İmipenem/silastatinin antibakteriyel spektrumu özellikle yaşamı tehdit edici hastalıklarda herhangi bir ampirik tedavi uygulamadan önce dikkate alınmalıdır. Ayrıca, örneğin bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkili özel patojenlerin imipenem/silastatine sınırlı duyarlılığı nedeniyle dikkat gösterilmelidir. Patojenin önceden belgelenmiş olmaması ve duyarlılığı bilinmediği veya en olası patojenin/patojenlerin tedavi için uygun olacağına ilişkin çok yüksek şüphenin bulunması halinde imipenem/silastatin bu tür enfeksiyonların tedavisi için uygun değildir. MRSA enfeksiyonlarından şüphelenilmesi veya onaylı endikasyonlarda yer aldıklarının kanıtlanması halinde uygun bir anti-MRSA maddesinin eş zamanlı kullanımı endike olabilir. *Psödomonas aeruginosa* enfeksiyonlarından şüphelenilmesi veya onaylı endikasyonlarda yer aldıklarının kanıtlanması halinde bir aminoglikozit maddesinin eş zamanlı kullanımı endike olabilir (bkz. Bölüm 4.1).

Valproik asit ile etkileşim

İmipenem/silastatin ile valproik asit/sodyum valproatın eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Clostridioides difficile

Antibiyotikle ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit, imipenem/silastatin ve neredeyse diğer tüm antibakteriyel maddeler ile rapor edilmiştir ve şiddeti hafif ila yaşamı tehdit edici arasında değişebilir. Bu nedenle, imipenem/silastatin kullanımı sırasında veya sonrasında ishal görülen tüm hastalarda bu tanının değerlendirilmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.8). İmipenem/silastatin ile tedavinin kesilmesi ve *Clostridioides difficile* için belirli bir tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristalsisi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Menenjit

SİLANEM IV menenjit tedavisi için önerilmemektedir.

Böbrek bozukluğu

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda imipenem/silastatin birikme yapmaktadır. Dozun böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmaması halinde MSS advers reaksiyonları meydana gelebilir; bu bölümdeki 4.2 ve 4.4 "Merkezi sinir sistemi" maddelerine bakınız.

Merkezi sinir sistemi

Özellikle renal fonksiyonlara ve vücut ağırlığına göre hesaplanan dozlar aşıldığında myoklonik aktivite, konfüzyonel durumlar veya nöbetler gibi MSS advers reaksiyonları bildirilmiştir.

Bu deneyimler en yaygın olarak MSS bozuklukları bulunan hastalarda (örn. beyin lezyonları veya nöbet hikayesi) ve/veya verilen maddelerin birikme yapabileceği böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda rapor edilmiştir. Dolayısıyla, özellikle bu hastalarda önerilen doz planlarına yakından uyulması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2). Bilinen nöbet bozukluğu olan hastalarda antikonvülsan tedaviye devam edilmelidir.

Bilinen nöbet risk faktörlerine sahip çocuklarda veya nöbet eşiğini düşüren tıbbi ürünlerle birlikte yapılan tedavide nörolojik semptomlara veya konvülsiyonlara özellikle dikkat edilmelidir.

Fokal tremorların, kas seğirmesi veya nöbetlerin meydana gelmesi halinde hastalar nörolojik olarak değerlendirilmeli ve önceden uygulanmamışsa antikonvülsan tedaviye tabi tutulmalıdır. MSS semptomlarının devam etmesi halinde SİLANEM IV dozu azaltılmalı veya sonlandırılmalıdır.

Kreatinin klirensi <15 ml/dak olan hastalar, 48 saat içinde hemodiyalize başlanmadığı sürece SİLANEM IV almamalıdır. Hemodiyalize giren hastalar için, SİLANEM IV yalnızca, fayda, potansiyel nöbet riskinden ağır basarsa önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

İmipenem/silastatinin 1 yaşının altındaki çocuklarda veya böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinini >2 mg/dl) olan pediyatrik hastalarda kullanılmasının önerilmesi için klinik veriler yetersizdir. Ayrıca yukarıdaki Merkezi sinir sistemi bölümüne bakınız.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, uzun süreli SİLANEM IV kullanımı duyarsız organizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Hastanın durumunun tekrarlı olarak değerlendirilmesi zorunludur. Tedavi sırasında süperenfeksiyon gelişirse uygun önlemler alınmalıdır.

Biyolojik testler

SİLANEM IV beta laktam grubu antibiyotikler gibi düşük toksisite karakteristiği ortaya koysa da, uzatılmış tedavi sırasında, renal hepatik ve hematopoetik organ sistem fonksiyonlarının periyodik değerlendirilmesi önerilir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 38,26 mg sodyum (1,63 mmol) içerir ve bu durum, bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %1,9'una eşdeğerdir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gansiklovir ve imipenem/silastatini birlikte alan hastalarda yaygın (jeneralize) nöbet (seizure) bildirilmiştir. Bu tıbbi ürünler potansiyel yararları, riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanılmamalıdır.

Valproik asit, karbapenem ajanlarıyla birlikte uygulandığında, valproik asit düzeylerinde terapötik aralığın altına düşebilecek azalmalar bildirilmiştir. Düşük düzeylerde valproik asit, nöbet kontrolünün yetersiz olmasına yol açabilir; bu nedenle, imipenem ile valproik asit/sodyum valproatın eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir ve alternatif antibakteriyel veya antikonvülsan tedaviler düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Oral antikoagülanlar

Antibiyotiklerin varfarin ile eş zamanlı verilmesi varfarinin antikoagülan etkilerini artırabilir. Eş zamanlı olarak antibakteriyel maddeler alan hastalarda varfarin dahil oral yoldan verilen antikoagülan maddelerin antikoagülan etkilerinde artma durumu pek çok kez rapor edilmiştir. Altta yatan enfeksiyon, yaş ve hastanın genel durumu gibi antibiyotiğin INR'deki (uluslararası normalleştirilmiş oran) artışa katkısını değerlendirmenin zor olduğu durumlarda risk farklılık gösterebilir. Antibiyotiklerin bir oral antikoagülan madde ile birlikte verilmesi sırasında veya kısa süre sonra INR'nin sıkça takip edilmesi önerilmektedir.

İmipenem/silastatin ile probenesitin eş zamanlı verilmesi plazma seviyelerinde ve imipenemin plazma yarı ömründe minimal artışlara yol açmıştır. İmipenem/silastatinin probenesit ile birlikte verilmesi aktif (metabolize olmamış) imipenemin idrarda geri kazanımını dozun %60'ı kadar azaltmıştır. İmipenem/silastatin ile probenesitin eş zamanlı verilmesi plazma seviyesini ve silastatin yarı ömrünü iki kat artırmış, ancak silastatinin idrarda geri kazanımına (recovery) etki etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür. Bu sonuçların pediyatrik hastalar için geçerliliği bilinmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda imipenem/silastatin kullanımı için yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur.

Gebe maymunlar üzerindeki çalışmalar üreme toksisitesi ortaya koymuştur (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

SİLANEM IV, gebelik sırasında yalnızca olası faydası fetüse yönelik olası riske üstün olursa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İmipenem ve silastatin düşük miktarlarda anne sütüne geçer. Ağız yoluyla verilme sonrasında her iki bileşikten de az miktarda emilme meydana gelir. Bu nedenle, emzirilen bebeğin önemli miktarlara maruz kalması olası değildir. SİLANEM IV kullanımı gerekli görülüyorsa, çocuk için anne sütü ile beslenmenin faydaları ile çocuk için olası risk değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

İmipenem/silastatin tedavisinin kadın veya erkek fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, bu ürünle ilişkili bazı hastaların araç veya makine kullanma

becerilerini etkileyebilecek bazı yan etkiler (halüsinasyon, sersemlik, uyku hali ve vertigo gibi) vardır (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

İntravenöz imipenem ve silastatin ile tedavi edilen 1.723 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda en çok rapor edilen tedavi ile en az ilgili sistemik istenmeyen etkiler bulantı (% 2), diyare (%1,8), kusma (%1,5), döküntü (%0,9), ateş (%0,5), hipotansiyon (%0,4), nöbet (%0,4) (bkz. bölüm 4.4), sersemlik (%0,3), kaşıntı (%0,3), ürtiker (%0,2), somnolans (%0,2). Benzer olarak en fazla rapor edilen lokal istenmeyen etkiler flibit/tromboflibit (%3,1), enjeksiyon bölgesinde ağrı (%0,7) enjeksiyon bölgesinde eritem (%0,4), damar sertleşmesi (%0,2)'dir. Serum transaminazlarda ve alkalın fosfatazda artış yaygın olarak rapor edilmiştir.

Aşağıda gerçekleştirilen klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası kullanımı süresince bildirilen advers etkiler sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre verilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Olay
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Seyrek	psödomembranöz kolit, kandidiyazis
	Çok seyrek	gastroenterit
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Yaygın	eozinofili
	Yaygın olmayan	pansitopeni, nötropeni, lökopeni, trombositopeni, trombositoz
	Seyrek	agranülositoz
	Çok seyrek	hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu
	Seyrek	anafilaktik reaksiyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	anafilaktik reaksiyonlar
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	halüsinasyonlar dahil psişik rahatsızlıklar ve zihin karışıklığı durumları
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	nöbetler, myoklonik aktivite, sersemlik, somnolans
	Seyrek	ensefalopati, parestezi, fokal titreme, tat almada anormallik
	Çok seyrek	miyastenia gravis şiddetlenmesi, baş ağrısı
	Bilinmiyor	ajitasyon diskinezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Seyrek	duyma kaybı
	Çok seyrek	vertigo, tinnitus
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek	siyanoz, taşikardi, palpasyon
Vasküler hastalıklar	Yaygın	tromboflebit
	Yaygın olmayan	hipotansiyon
	Çok seyrek	yüz kızarması
Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok seyrek	dispne, hiperventilasyon, faringeal ağrı
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	ishal, kusma, bulantı Tıbbi ürünler ile ilgili bulantı ve/veya kusma granülositopenik hastalarda, imipenem/silastatin ile tedavi edilen

		granülositopenik olmayan hastalara oranla daha sık meydana gelmektedir.
	Seyrek	diş ve/veya dil lekelenmesi
	Çok seyrek	hemorajik kolit, abdominal acı, mide yanması, glossit, dil papilla hipertrofisi, salivasyon artışı
Hepatobilier hastalıklar	Seyrek	karaciğer yetmezliği, hepatit
	Çok seyrek	fulminan hepatit
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Yaygın	döküntü (örn. ekzantem)
	Yaygın olmayan	ürtiker; pruritus
	Seyrek	toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit
	Çok seyrek	hiperhidroz, deri dokusu değişiklikleri
Kas iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok seyrek	poliartralji, torakal omurga ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Seyrek	akut böbrek yetmezliği, oligüri/anüri, poliüri, idrar renk bozukluğu (zararsızdır ve hematüri ile karıştırılmamalıdır) Prerenal azotemiye veya böbrek bozukluğu fonksiyonuna yatkınlaştıran faktörler var olduğundan imipenem/silastatinin böbrek fonksiyonu değişimelerindeki rolünün değerlendirilmesi güçtür.
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Çok seyrek	pruritus vulva
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın olmayan	ateş, enjeksiyon bölgesinde yerel ağrı ve sertleşme, enjeksiyon bölgesinde eritem
	Çok seyrek	göğüste rahatsızlık, asteni/kuvvetsizlik
Araştırmalar	Yaygın	serum transaminaz artışları, serum alkale fosfataz artışları
	Yaygın olmayan	bir pozitif direkt Coombs' testi, uzayan protrombin süresi, hemogloblin azalması, serum bilirubin artışı, serum kreatinin artışları, kan üre azotu artışları

Pediyatrik (≥ 3 aylıktan)

≥3 aylık 178 pediyatrik hasta üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda bildirilen advers reaksiyonlar yetişkinler için bildirilenler ile tutarlıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir, (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile meydana gelebilecek semptomlar, advers reaksiyon profili ile uyumludur. Nöbet, konfüzyon, titreme, bulantı, kusma, hipotansiyon, bradikardi.

SİLANEM IV ile doz aşımının tedavisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

İmipenem-silastatin sodyum hemodiyalize tabi tutulabilir. Ancak bunun doz aşımı tedavisindeki değeri bilinmemektedir. Tüm doz aşımı olgularında SİLANEM IV kesilmeli semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, Karbapenemler
ATC kodu: J01DH51

Etki mekanizması:

SİLANEM IV iki bileşenden oluşmaktadır: imipenem ve silastatin sodyum ağırlıkça 1:1 oranında kullanılmıştır.

İmipenem, N-formimidoyl-tienamisin olarak da adlandırılan bir yarı sentetik tienamisin türevidir ve ana bileşiği filamentöz bakteri *Streptomyces cattleya* tarafından üretilmektedir.

İmipenem, bakteri yok edici etkisini, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP'ler) Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerde bakteriyel hücre duvarı sentezini engelleyerek uygular.

Silastatin sodyum, imipenemi metabolize ederek etkisizleştiren renal enzim dehidropeptidaz-İ'nin kompetitif, tersinir ve özgül inhibitörüdür. İntrinsik antibakteriyel aktiviteden yoksundur ve imipenemin antibakteriyel aktivitesini etkilemez.

Farmakokinetik/Farmakodinamik (PK/PD) ilişkisi

Diğer beta-laktam antibakteriyel ajanlara benzer şekilde, imipenem konsantrasyonlarının MİK'i aşma süresinin (T>MİK), etkililikle çok iyi korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.

Direnç mekanizması

İmipeneme direnç şu nedenlerle olabilir:

- Gram-negatif bakterilerin dış membranının geçirgenliğinde azalma (porin üretiminin azalması nedeniyle)
- PBP'lerin imipeneme affinitesi azalmıştır
- İmipenem, görece seyrek görülen karbapenem hidrolize edici beta-laktamazlar haricinde, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin ürettiği penisilinaz ve sefalosporinaz dahil, çoğu beta-laktamaz tarafından hidroliz edilmeye karşı stabilitesini korur.

Diğer karbapenemlere dirençli türler genellikle imipeneme karşı eşdirenç gösterir. İmipenem ile kinolon, aminoglikozit, makrolit ve tetrasiklin sınıfları arasında hedefe bağlı çapraz direnç bulunmamaktadır.

Kesme noktaları

İmipenem için EUCAST MİK sınır değerleri aşağıdaki gibidir (v12.0 01-01-2022'den itibaren geçerlidir):

Organizma Grubu	Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (mg/L)	
	Duyarlı ≤	Dirençli >
<i>Enterobacterales</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. and <i>Providencia</i> türleri)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> türleri	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> türleri	2	4
<i>Staphylococcus</i> türleri	Sefoksitin duyarlılığından hesaplanmıştır	
<i>Enterococcus</i> türleri	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Benzilpenisilin duyarlılığından hesaplanmıştır	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Viridans group streptokoklar	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Gram-positive anaerobes (<i>Clostridioides difficile</i> dışında)	2	4
Gram-negative anaeroblar	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Non-species related breakpoints ³	2	4

¹ *Morganella morganii*, *Proteus* spp. ve *Providencia* spp. yüksek oranda imipenem maruziyetini gerektirir.

² Duyarlı olmayan izolatlar nadirdir veya henüz bildirilmemiştir. Bu tür herhangi bir izolat üzerindeki tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testi sonucu doğrulanmalı ve izolat bir referans laboratuvara gönderilmelidir.

³ Başta PK/PD verilerine dayanılarak ve özgül türlerin MİK dağıtımlarından bağımsız olarak türler ile ilgili olmayan kesme noktası tespit edilmiştir. Bunlar sadece türler ile ilgili kesme noktaları veya dipnotların değerlendirmesinde belirtilmeyen türler için kullanılmaya yöneliktir.

Duyarlılık

Edinilmiş direnç prevalansı coğrafi olarak değişebilir; özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi etme sırasında, seçilmiş türlere ilişkin süre ve direnç ilişkili lokal bilgiler istenmektedir. Gerekğinde, yerel direnç prevalansı madde kullanımının en azından bazı enfeksiyon türlerinde şüpheye yol açacak kadar yüksek olduğu durumlarda uzman tavsiyesine başvurulmalıdır.

Yaygın biçimde duyarlı türler:

Gram pozitif aeroblar:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (Metisiline duyarlı)*

Staphylococcus coagulase negatif (Metilisiline duyarlı)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridanlar grubu

Gram negatif aeroblar:

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella aerogenes (önceden *Enterobacter aerogenes*)

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Gram pozitif anaeroblar:

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus türleri**

Gram negatif anaeroblar:

Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis grubu

Fusobacterium türleri

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella türleri

Veillonella spp.

Direnç geliştirmiş türler problem olabilir:

Gram-negatif aeroblar:

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Doğal olarak dirençli türler:

Gram-pozitif aeroblar:

Enterococcus faecium

Gram negatif aeroblar:

Some strains of Burkholderia cepacia (önceden *Pseudomonas cepacia*)

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (önceden *Xanthomonas maltophilia*, formerly *Pseudomonas maltophilia*)

Diğerleri:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

*Bütün metilsine dirençli *stafilokoklar* imipenem/silastatine dirençlidir.

**EUCAST olamayan türle ilişkili kesim noktası kullanılır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İmipenem

Emilim

İmipenem/silastatin'in 20 dakika üzerinde intravenöz infüzyonu 250 mg/250 mg doz için 12 ile 20 mikrogram/ml arasında, 500 mg/500 mg doz için 21 ile 58 mikrogram /ml arasında ve 1000 mg/1000 mg doz için 41 ile 83 mikrogram /ml arasında değişen pik imipenem plazma

seviyelerine yol açmıştır. 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg ve 1000 mg /1000 mg dozlarını takiben ortalama pik plazma seviyeleri sırasıyla 17, 39 ve 66 mikrogram /ml olmuştur. Bu dozlarda imipenem plazma seviyeleri dört - altı saatte 1 mikrogram/ml veya altına düşmüştür.

Dağılım

İmipenemin insan serumu proteinlerine bağlanması yaklaşık %20'dir.

Biyotransformasyon

İmipenem, tek başına verildiğinde böbreklerde dehidropeptidaz-I tarafından metabolize edilir. Birkaç çalışmada tekil (münferit) üriner geri kazanımlar (recovery'ler) %5 ile %40 arasında olmuş, ortalama geri kazanım da %15-20 olmuştur.

Silastatin, dehidropeptidaz-I enziminin spesifik inhibitörüdür ve imipenem metabolizmasını etkili bir şekilde inhibe eder, böylece imipenem ile silastatin birlikte verildiğinde imipenemin hem idrarda hem de plazmada yeterli antibakteriyel düzeylerine ulaşılabilir.

Eliminasyon

İmipenemin plazma yarı ömrü bir (1) saat olmuştur. Verilen antibiyotiğin yaklaşık %70'i on saat içinde idrarda bütün olarak geri kazanılmıştır ve imipenemin idrarla daha fazla atılımı saptanmamıştır. 500 mg/500 mg İmipenem/silastatin dozu sonrasında sekiz saate kadar imipenem idrar konsantrasyonları 10 mikrogram/ml'yi aşmıştır. Verilen dozun kalanı, idrarda antibakteriyal açıdan inaktif metabolitler olarak geri kazanılmıştır ve imipenemin dışkıyla atılımı esasen sıfır olmuştur.

Her altı saate varan sıklıklarla verilen İmipenem/silastatin rejimlerinde normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda plazmada veya idrarda imipenem birikmesi gözlenmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Veri bulunmamaktadır.

Silastatin

Emilim

İmipenem/silastatin'in 20 dakikalık bir intravenöz infüzyonunun ardından pik plazma seviyeleri 250 mg/250 mg doz için 21 ile 26 µg/ml arasında, 500 mg/500 mg doz için 21 ile 55 µg/ml arasında ve 1000 mg/1000 mg doz için 56 ile 88 µg/ml arasında yer almıştır. 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg ve 1000 mg /1000 mg dozlarını takiben silastatin ortalama pik plazma seviyeleri sırasıyla 22, 42 ve 72 µg/ml olmuştur.

Dağılım

Silastatinin insan serumu proteinlerine bağlanması yaklaşık %40'tır.

Biyotransformasyon

Yaklaşık olarak %10'u N-asetil metaboiliti olarak bulunmuş olup, bunun, silastatinin aktivitesine benzer şekilde, dehidropeptidaza karşı inhibitör aktivitesi vardır. Dehidropeptidaz-I'in böbrekteki aktivitesi, silastatin kan akışından elimine edildikten kısa süre sonra normal seviyelere dönmüştür.

Eliminasyon

Silastatinin plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. Silastatin dozunun yaklaşık % 70-80'i, SİLANEM I-V- verildikten sonraki 10 saat içinde idrarda değişmemiş olarak geri kazanılmıştır. Sonrasında idrarda hiç silastatin görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik

Böbrek yetmezliği

Tek bir 250 mg/250 mg İmipenem/silastatin intravenöz dozunu takiben imipenem için eğri altında kalan alan (EAA), hafif (Kreatinin Klirensi (CrCl) 50-80 ml/dak/1,73 m²), orta (CrCL 30-<50 ml/dk./1,73 m²) ve ciddi (CrCL <30 ml/dak/1,73 m²) böbrek yetmezliği sırasıyla, normal böbrek fonksiyonuna (CrCL >80 ml/dak/1,73 m²) sahip gönüllülere göre 1,1 kat, 1,9 kat ve 2,7 kat artmıştır ve hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliğine sahip gönüllülerde, normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllüler ile karşılaştırıldığında sırasıyla 1,6 kat, 2,0 kat ve 6,2 kat olarak artmıştır. Böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla, hemodiyalizden 24 saat sonra verilen tek bir 250 mg/250 mg intravenöz İmipenem/silastatin dozundan sonra, imipenemin ve silastatinin EAA'ları sırasıyla 3,7 kat ve 16,4 kat daha yüksek olmuştur. İmipenem ile silastatinin idrarda geri kazanımı, böbrek klirensi ve plazma klirensi, İmipenem/silastatin'in intravenöz verilmesini takiben düşen böbrek fonksiyonu ile azalmaktadır. Böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğuna sahip hastalarda imipenemin farmakokinetiği belirlenmemiştir. İmipenemin hepatik metabolizmasının kapsamı sınırlı olduğundan, farmakokinetiğinin, hepatik bozukluktan etkilenmesi beklenmemektedir. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar

İmipenem için ortalama klirens (CL) ile dağılım hacmi (Vdss) pediyatrik hastalarda (3 aylıktan 14 yaşa kadar) yetişkinlere oranla %45 daha yüksek bulunmuştur. Vücut ağırlığı başına 15/15 mg/kg imipenem/silastatinin pediyatrik hastalara verildiğinde EAA' si 500 mg/500 mg doz alan yetişkinlerin maruz kaldığı EAA'ye göre yaklaşık %30 daha yüksektir. Daha yüksek bir dozda, 25/25 mg/kg imipenem/silastatinin çocuklara verilmesini takip eden maruziyet, 1000 mg/1000 mg doz alan yetişkinlerin maruziyetine oranla %9 daha yüksektir.

Yaşlılar

Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde (kendi yaşları için normal böbrek fonksiyonuna sahip 65-75 yaşlarında), tek bir İmipenem/silastatin 500 mg/500 mg farmakokinetik dozu damar içine 20 dakikadan uzun süre verilmiştir ve kendisi için doz değişikliğinin gerekli görülmediği hafif böbrek yetmezliğine sahip gönüllüler için beklenen ile tutarlı olarak tespit edilmiştir. İmipenem ile silastatinin ortalama plazma yarı ömürleri sırasıyla 91 ± 7 dakika ve 69 ± 15 dakikadır. Çoklu dozlama imipenem veya silastatinin farmakokinetiği üzerinde etkiye sahip değildir ve imipenem/silastatin birikmesi gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler; geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite araştırmalarına göre, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Hayvan araştırmaları, tek bir yapı olarak imipenem tarafından oluşturulan toksisitenin böbrek ile sınırlı olduğunu göstermiştir. Silastatinin imipenem ile 1:1 oranında birlikte verilmesi imipenem'in tavşan ve maymunlardaki nefrotoksik etkilerini önlemiştir. Mevcut kanıtlar, imipenemin tübüler hücrelere girişini önleyerek nefrotoksisiteyi önlediğini göstermektedir.

40/40 mg/kg/gün dozlarında (bolus intravenöz enjeksiyonu) imipenem-silastatin sodyum verilen hamile sinomolgus maymunlarda gerçekleştirilen bir teratoloji araştırmasında kusma, inapetans, kilo kaybı, ishal, düşük ve bazı durumlarda ölüme yol açtığı gösterilmiştir. İmipenem-silastatin sodyum dozları (yaklaşık 100/100 mg/kg/gün veya insanlar için önerilen normal intravenöz dozun yaklaşık 3 katı) insanların klinik kullanımıyla benzeşen bir intravenöz infüzyon sıklığında hamile sinomolgus maymunlara verildiğinde minimal maternal intolerans (nadiren kusma) meydana gelmiş, hiç anne ölümü meydana gelmemiştir, teratojenisite kanıtı bulunmamıştır; ancak kontrol gruplarına oranla embriyo kaybında artış görülmüştür (bkz. bölüm 4.6).

İmipenem-silastatinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek üzere hayvanlarda hiçbir uzun süreli çalışma gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum bikarbonat

6.2 Geçimsizlikler

SİLANEM IV kimyasal olarak laktat ile geçimsizdir, laktat içeren çözücüler ile hazırlanmamalıdır. Bununla birlikte, bir laktat çözeltisinin infüze edildiği bir IV sistemine uygulanabilir.

SİLANEM IV, diğer antibiyotiklerle karıştırılmamalı ya da fiziksel olarak eklenmemelidir. Ancak, SİLANEM IV aminoglikozidler gibi bazı diğer antibiyotiklerle de eş zamanlı kullanılabilir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Sulandırma Sonrasında:

Bkz. Bölüm 6.4

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Hazırlanan çözeltiyi dondurmayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

HAZIRLANAN SİLANEM ÇÖZELTİSİNİN STABİLİTESİ

Seyreltici	Oda sıcaklığı(25°C)	Buzdolabı(4°C)
İzotonik sodyum klorür	4 saat	24 saat

% 5 Dekstroz, suda	4 saat	24 saat
% 10 Dekstroz, suda	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve % 0,9 NaCl	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve % 0,45 NaCl	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve % 0,225 NaCl	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve % 0,15 KCl	4 saat	24 saat
Mannitol % 5 ve % 10	4 saat	24 saat

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

Her bir flakon sadece tek kullanım içindir.

Sulandırma:

Her bir flakonun içeriği 100 ml uygun infüzyon çözeltisine aktarılmalıdır (bkz. Bölüm 6.2 ve 6.3):

Önerilen bir prosedür, flakona yaklaşık 10 ml uygun infüzyon çözeltisinin eklenmesidir. İyice çalkalayın ve sonuçta ortaya çıkan karışımı infüzyon çözeltisi kabına dökün.

DİKKAT: KARIŞIM DOĞRUDAN İNFÜZYON İÇİN DEĞİLDİR.

Flakon içeriğinin infüzyon çözeltisine tamamen aktarıldığından emin olmak için ek bir 10 ml infüzyon çözeltisiyle tekrarlayın. Ortaya çıkan karışım, berraklaşmaya kadar çalkalanmalıdır. Yukarıdaki prosedürü takiben sulandırılmış çözeltinin konsantrasyonu hem imipenem hem de silastatin için yaklaşık olarak 5 mg/ml'dir.

Rengin renksizden sarıya değişimi ürünün tesirini etkilemez.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah., 2477. Sok. No:23

Bağcılar/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

-