

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİBENTA 400 mg/2 ml Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ampul (2 ml) 400 mg Kalsiyum disodyum edetat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti, ampul.

Berrak, renksiz, kokusuz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kalsiyum disodyum edetat, akut ve kronik kurşun zehirlenmelerinde, kurşun zehirlenmesine bağlı ensefalopatinin tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Kurşun zehirlenmesinin tedavisinde toplam günlük kalsiyum disodyum edetat dozu, kurşun zehirlenmesinin ağırlığına, hastanın ilaca karşı yanıtına ve toleransına bağlıdır. Çeşitli dozaj rejimleri önerilmiştir. Dozaj IM ve IV uygulama için aynıdır. Aşırı kurşun ensefalopatisi olan tüm hastalarda ve genç çocuklarda IM uygulama kullanılmaktadır.

Kalsiyum disodyum edetat ile yetişkinlerde ve çocuklarda kurşun zehirlenmesi tedavisine 5 gün süre ile devam edilir. Sonra kurşunun vücutta dağılması çinkonun ve diğer gerekli metallerin ciddi eksilmesini önlemek amacıyla 2-4 gün ara verilir. Genellikle her iki tedavi yolu da (IV, IM) uygulanır, tedavi yolunun seçimi daha çok kurşun tedavisinin ciddiyetine ve hastanın ilaca olan tolerasyonuna bağlıdır.

Yetişkin ve adolesanlarda genel dozaj (IV veya IM) 30-50 mg/kg/gün'lük toplam doz, 3 - 5 gün süreyle 12 saatlik aralarla 2 eşit doz halinde uygulanır. Erişkinlerdeki üst doz sınırı 24 saat içinde 50 mg/kg'dır.

İntravenöz uygulama: Günlük toplam kalsiyum disodyum edetat dozu (1000 mg/m²/gün) 250-500 ml %5'lik dekstroz çözeltisi içinde veya %0.9 serum fizyolojik içine ilave edilir. Günlük toplam doz 8-12 saatlik bir zaman içerisinde infüzyon şeklinde uygulanır.

İntramüsküler uygulama: Günlük toplam kalsiyum disodyum edetat dozu (1000 mg/m²/gün) 8-12 saatlik aralarla verilmek kaydıyla 2 eşit dozda uygulanmalıdır. Enjeksiyon yerindeki ağrıyı azaltmak amacıyla solüsyona lidokain veya prokain ilave edilmelidir. 5 mg/ml'lik (%0,5) lidokain veya prokain konsantrasyonu elde etmek için; her 1 ml konsantre kalsiyum disodyum edetat için %1'lik lidokain veya prokain solüsyonu ilave edilebilir.

Kurşun nefropatisi olan yetişkinlerde aşağıdaki doz sistemi tavsiye edilir:

Serum kreatinin seviyesi 2-3 mg/dL olan hastalarda, 5 gün boyunca her 24 saatte 500 mg/m²; serum kreatinin seviyesi 3-4 mg/dL olan hastalarda, her 48 saatte 3 doz; serum kreatinin seviyesi > 4 mg/dL olan hastalarda, haftada bir. Bu doz rejimi bir ay ara ile tekrarlanır.

Kalsiyum disodyum edetat, tek başına kullanıldığında kanlarında yüksek kurşun bulunan hastalarda semptomları şiddetlendirir. Kandaki kurşun seviyesi 70 mg/dL'den fazla olduğunda veya klinik semptomlar kurşun zehirlenmesi olduğunu gösteriyorsa, kalsiyum disodyum edetat, BAL (dimerkaprol) ile birlikte kullanılır. Bu kombine tedavi dozu için yayınlanan protokollere ve ihtisaslaşmış referanslara başvurunuz.

Uygulama şekli

Kalsiyum disodyum edetat yavaş IV infüzyonla ya da IM enjeksiyonla uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Kurşun zehirlenmesi erişkinlerde olabildiği gibi çocuklarda da ortaya çıkabilir. Ancak çocuklarda daha ciddi seyredebilir. EDTA her yaştaki vakada kullanılabilir.

Genel pediyatrik dozu, 15-30 mg/kg/gün'dür. Üst doz sınırı ise 24 saat içinde 75 mg/kg'dır.

Detaylar için "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" başlığına bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel bir doz ayarı bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen vakalar,
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar,
- Anüri.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Önerilen dozlar aşılmamalıdır. EDTA çok yüksek dozlarda toksik etkiler oluşturabilmektedir. Uygulama sırasında hızlı infüzyondan kaçınılmalı, i.m. yol tercih edilmelidir. Oral yoldan kullanılmamalıdır, kurşun emilimini artırabilir.

Ağır kurşun zehirlenmesi, proteinüri ve mikroskopik hematüriye neden olabilmektedir. Kalsiyum disodyum edetat da aynı belirtilere neden olabileceği için tedavi sırasında her gün idrar analizi yapılması önerilir. Büyük renal epitelyal hücrelerin görülmesi, idrar sedimentinde alyuvar sayısının veya proteinürinin giderek artması, ilacın hemen kesilmesini gerektirir. Her tedavi öncesi ve sonrası BUN tayini yapılması önerilmektedir.

IV tedavi süresince hastalar kardiyak ritm düzensizlikleri ve diğer EKG değişiklikleri açısından izlenmelidir.

Kurşun zehirlenmesi ensefalopatisinde aşırı sıvıdan kaçınılmalıdır, aşırı sıvı alınması kafa içi basıncının artmasına neden olabilir. Akut vakalar kusmaya bağlı olarak dehidratasyona girmiş olabilirler, bu vakalarda EDTA tedavisine başlanılmadan önce dehidratasyonun düzeltilmesi gerekir. Düzenli idrar çıkışı sağlandıktan sonra tedaviye geçilir.

Parenteral olarak uygulanan kalsiyum disodyum edetat, manganez, nikel ve çinko gibi diğer bazı ağır metal zehirlenmelerinde ve plutonyum, uranyum gibi bazı radyoaktif ve nükleer füzyon ürünleri ile olan zehirlenmelerin tedavisinde yararlı olabilir.

Kalsiyum disodyum edetat civa, altın ve arsenik zehirlenmelerinde etkili değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Standart klinik laboratuvar testleri ile bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur. Steroidler, hayvanlarda, kalsiyum disodyum edetatın renal toksisitesini artırır.

Kalsiyum disodyum edetat, çinko-insülin preparatları ile etkileşime girer, etki süresini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda doktor kontrolü altında uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte kullanılmasında güvenilirlik belirlenmemiştir. Sıçanlarda, insanlarda kullanılan dozun 13 katı dozlarda bir üreme çalışması gerçekleştirilmiştir ve ilaç nedeniyle fetüse herhangi bir zarar bulgusu belirtilmemiştir. Sıçanlarda yürütülen bir diğer çalışmada ise, insanlardaki dozdan 25-40 kat daha yüksek dozlar kullanılmış ve tedaviye çinko eklenmesi ile önlenemeyen fetal malformasyon bulgusu tedavi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak hamile kadınlarda yürütülen yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtları yansıtmadığı için, gebelikte sadece açık bir şekilde gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Kalsiyum disodyum edetatın süte geçip geçmediği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak birçok ilaç anne sütü ile atıldığından, emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda, insanlarda kullanılan dozun 13 katı dozlarda bir üreme çalışması gerçekleştirilmiştir ve fertilite bozukluğu belirtilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler 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) olarak listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi, geçici kemik iliği depresyonu.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Histamin'e benzer reaksiyonlar (hapşırma, burun tıkanıklığı, göz yaşarması), kızarıklıklar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Çinko eksikliği, hiperkalsemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Tremor, baş ağrısı, hissizlik, kulak çınlaması.

Kardiyovasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipotansiyon, kardiyak ritim bozuklukları.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, anoreksi, fazla susama, dudak kenarlarında çatlamlar.

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: SGOT ve SGPT’de hafif yükselmelere rastlanır, tedavi kesildikten 48 saat sonra normale döner.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Ani ve sık idrar yapma isteği.

Bilinmiyor: Renal tübüler nekroz; nadiren bunun sonucu gelişen hiperürisemiye bağlı sekonder gut (ayaklar, eller, dizler ve dirseklerde ağrı).

Glukozüri, proteinüri, mikroskopik hematüri ve idrar sedimentinde geniş epitel hücreleri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş, titreme, bitkinlik, kırıklık, kas ağrısı, eklem ağrısı, adale içine yapılan enjeksiyon bölgesinde ağrı.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kalsiyum disodyum edetat ağır kurşun zehirlenmesi semptomlarını alevlendirebilir, dolayısıyla birçok toksik etki (serebral ödem, renal tubuler nekroz) kurşun zehirlenmesi ile ilişkili olarak görülür. Serebral ödem nedeni ile kurşun ensefalopatisi olan bir çocuk veya yetişkin için, tedavi dozları öldürücü olabilir. Kalsiyum disodyum edetatın yüksek dozları ciddi çinko eksikliklerine neden olabilir.

Tedavi:

Serebral ödem mannitolün tekrarlayan dozları ile tedavi edilmelidir. Hayvanlarda steroidler kalsiyum disodyum edetatın neden olduğu renal toksisiteyi artırmaktadır ve bu nedenle steroid kullanımı tavsiye edilmemektedir. Çinko düzeyleri gözlenmelidir. Diürezin ilaç atılımını artırması nedeniyle idrar çıkışı korunmalıdır. Kalsiyum disodyum edetatın diyaliz olabilen bir madde olup olmadığı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer tedavi ürünleri; Antidotlar; Edetatlar.

ATC kodu: V03A B03

Kalsiyum disodyum edetat (EDTA) universal antidot olarak kabul edilmektedir. Vücutta kurşun gibi ağır metallerce yer değiştirerek kompleksler oluşturur (şelat) ve bu oluşan kompleksler idrarla kolayca atılırlar. Bu nedenle de ağır metal zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılmaktadır. Oral olarak verilen kalsiyum disodyum edetat kurşun emilimini artırabilir. Parenteral kalsiyum disodyum edetat uygulaması, çinkonun ve daha az oranlarda kadmiyum, manganez, demir ve bakır iyonlarını da şelatlar ve idrarla atılımlarını artırır. Uranyum, plutonyum ve bazı diğer ağır radyoaktif izotopların da atılımını sınırlı bir oranda artırılabilir. İn vitro olarak, kalsiyum disodyum edetatın kalsiyumu, civa ile kolayca yer değiştirebilmesine rağmen, civa zehirlenmesi olan hastalar ilaca yanıt vermezler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kalsiyum disodyum edetat, beyaz veya beyaza yakın, higroskopik bir tozdur. Suda çok çözünür.

Emilim:

Kalsiyum disodyum edetat IM veya deri altına verildiğinde iyi absorbe olmaktadır. Oral yoldan emilimi zayıftır. IV verildiğinde direkt kana karışmaktadır.

Dağılım:

Kalsiyum disodyum edetat temel olarak ekstrasellüler sıvı içine dağılır, eritrositler içerisine penetre olmaz ve herhangi bir fark edilebilir miktarlarda beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmez.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum disodyum edetat metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Parenteral uygulamayı takiben değişmemiş olarak ve metallerle yaptığı şelatlar şeklinde idrarda glomerüler filtrasyonla hızlı bir şekilde atılır. %50'si ilk bir saat içinde, %95'i ise 24 saat içinde vücuttan atılmaktadır. Kalsiyum disodyum edetatın eliminasyon yarı ömrü IV uygulamayı takiben 20-60 dakika ve IM uygulamadan sonra yaklaşık olarak 1.5 saattir. İdrar pH'sındaki değişiklikler kalsiyum EDTA atılım hızını etkilemez, ancak glomerüler filtrasyon hızının azaldığı böbrek fonksiyon bozukluklarında ilacın atılımı gecikir ve bu da ilacın nefrotoksitesini artırabilir.

Kurşun zehirlenmesi tedavisinde IV olarak verildiğinde, şelat halindeki kurşunun idrar atılımı yaklaşık 1 saat içinde başlar ve 24-48 saat içinde maksimuma ulaşır. Kurşun zehirlenmesine bağlı kolik 2 saat içinde, kas zayıflığı ve tremorlar 4-5 gün sonra kaybolur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Glomerüler filtrasyon hızının azaldığı böbrek fonksiyon bozukluklarında ilacın atılımı gecikir ve bu da ilacın nefrotoksitesini artırabilir.

Karaciğer yetmezliği: Özel bir çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

KÜB'ün diğer bölümlerinde verilen bilgiler dışında bilgi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

EDTA şelat teşkil edici bir madde olduğundan üretim ve dolum aşamasında kullanılan kaplar kurşunsuz olmalıdır.

Edetat kalsiyum disodyum enjeksiyonları %10 dekstroz enjeksiyonu ile, soyum klorür enjeksiyonu içinde %10 invert şeker ile, laktatlı Ringer enjeksiyonu ile, Ringer enjeksiyonu ile, amfoterisin B ve hidralazin hidroklorür enjektabl preparatları ile geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kurşun içermeyen Tip I camdan yapılmış 2 ml ampul.

10 ve 100 ampullük ambalajlarda satılır.

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

İnjektabl solusyon intravenöz ve intramüsküler olarak kullanılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Liba Laboratuvarları A.Ş.

Otağtepe Cad. No:5 Kavacık İstanbul

Tel: 02164653885, Faks: 02164653880

8. RUHSAT NUMARASI

129/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.09.1980

Ruhsat yenileme tarihi: 07.12.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Şubat 2013