

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONTRATHION %2 Flakon
Steril-Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon (10 mL) 200 mg Pralidoksim'e eşdeğer 322,50 mg Pralidoksim metilsülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Şeffaf cam flakon içerisinde steril ve apirojen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CONTRATHION, antikolinesteraz aktiviteye sahip organofosforlu insektisit zehirlenmelerinin ve kimyasal bileşikler ile zehirlenmelerin tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kullanım:

- İntravenöz yoldan (sulandırılmadan 1 mL/dakika hızla yavaş enjeksiyonla veya çözeltiyi izotonik glikoz veya izotonik sodyum klorür çözeltilerinde seyrelterek infüzyonla), intramüsküler ya da subkütan yoldan:
 - İlk enjeksiyonda 200 – 400 mg olan genel pralidoksim dozu, elde edilen etkiye göre 2 g'a kadar arttırılabilir.
 - Gerekli görüldüğü sürece 400 mg/saat'e kadar dozlar uygulanmaya devam edilmelidir.
- Oral yoldan: 5 saatte bir, 1-3 mg pralidoksim uygulanır.

Uygulama şekli:

Acil durumlarda uygulama intravenöz yoldan yapılır.

Zehirlenme acil bir durum oluşturmuyorsa uygulama intramüsküler, subkütan veya oral yoldan gerçekleştirilir.

Çözelti, 10 mL çözücünün toz içeren flakona eklenmesi ile, kullanılacağı zaman hazırlanmalıdır.

Parenteral ilaçlar uygulanmadan önce partiküler madde veya renk değişikliği (fiziksel görünümdeki değişiklikler) yönünden gözle kontrol edilmelidir. Yukarıdakilerden biri gözlenirse ürün atılmalıdır. Açılmış flakonda kalan ilaç kullanılmamalı ve atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Pralidoksim böbreklerden itrah edildiği için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda ilacın kan düzeyi artacağından pralidoksim dozu azaltılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Uygulanacak doz, hastanın durumuna göre hekim tarafından ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

- İlk enjeksiyonda, genel pralidoksim dozu zehirlenmenin ciddiyetine ve tedaviye cevap verme durumuna bağlı olarak 20 – 40 mg/kg'dır.

- Gerekli görüldüğü sürece 10 mg/kg/saat'e kadar dozlar uygulanmaya devam edilmelidir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda kullanımı yetişkinlerde olduğu gibidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- CONTRATHION, etkin madde "pralidoksim"e ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösteren kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm enjeksiyonluk preparatlarda olduğu gibi, ilacın uygulanmasından sonra ortaya çıkabilecek nadir anafilaktik reaksiyonlar için kolaylıkla uygulanabilecek uygun tıbbi gözetim ve tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Organofosforla zehirlenmelerde pralidoksim, zehirlenmenin hemen sonrasında uygulandığında daha etkilidir. Bu nedenle organofosforlu pestisit zehirlenmelerinde laboratuvar testlerinin sonucu beklenmeksizin tedaviye başlanmalıdır. Kan sayımı, eritrosit ve plazma kolinesteraz düzeyi ve idrarda paranitrofenol değerleri (parathion ile zehirlenmelerde) hastanın öyküsü ile beraber tanının doğrulanmasında yardımcı olabilir.

Pralidoksim'in intravenöz uygulaması yavaş olmalı, tercihen infüzyon olarak yapılmalıdır. Taşikardi, laringospazm ve kas rijiditesi gibi bazı yan etkiler birkaç vakada hızlı infüzyona atfedilmiştir. Pralidoksim tedavisine zehirlenmeden 36 saat sonra başlandığında tedavinin etkisi azalmaktadır. Zehirin ağızdan alınması durumlarında, zehirin alt gastrointestinal sistemden yavaş emilmesine bağlı olarak maruziyetin bir süre daha devam edebileceği ve ilk düzelmeden sonra öldürücü relapslar olduğu rapor edilmiştir. Bu durumlarda ilacın devam dozunun kullanımı gerekebilir. Hastanın en az 48-72 saat yakın gözlemde tutulması gerekir. Eğer zehirin ciltten bulaşı varsa, kıyafetler çıkartılmalı, cilt ve saçlar en kısa sürede sodyum bikarbonat veya alkol ile iyice yıkanmalıdır. Ciddi zehirlenmeler (koma, siyanoz, solunum depresyonu) yoğun bakımı gerektirir. Yoğun bakım sekresyonların uzaklaştırılması, hava yolu desteği, asidoz ve hipokalseminin düzeltilmesini içerir.

Hipokalsemi düzelir düzelmez atropin uygulamasına başlanmalıdır. Atropin'in indükleyeceği ventriküler fibrilasyon riski daima göz önünde bulundurulmalıdır. Yetişkinlerde, atropin 2 ile 4 mg dozlarda intravenöz olarak verilebilir. Tam atropinizasyon (sekresyonların inhibe olması) oluncaya veya atropin toksisitesine bağlı belirtiler (deliryum, hipertermi, kaslarda seyirme) ortaya çıkıncaya kadar, atropin 5-10 dakikada bir tekrarlanır. Atropinizasyon en az 48 saat ve deprese olmuş kan kolinesteraz aktivitesi düzelineye kadar sürdürülmelidir. Atropin'in yeterli olmadığı durumlarda yetişkinlerde 20 mg'a kadar diazepam dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Rezerpin veya fenotiyazin tipi trankilizantlardan kaçınılmalıdır.

Ağır vakalarda özellikle zehirin ağızdan alındığı durumlarda, antikolinesteraza bağlı kalpte blok gelişebileceğinden tedavinin etkinliği elektrokardiyografik olarak takip edilmelidir.

Antikolinesterazik organofosforlu insektisit ile zehirlenmelerde süt veya yağlı gıdalar alınmamalıdır.

Böbrek hastalığı varsa, doktor mutlaka uyarılmalıdır. Pralidoksim'in etkisi çeşitli organofosforlu insektisitlere göre farklılık göstermektedir. Antikolinesterazik karbamat insektisit zehirlenmesinde pralidoksim tedavisi uygulanmaz. Genel olarak, bu tedavi süresince sürekli göz bebeği ve kalp atışları kontrol edilerek, pralidoksim ile birlikte atropin verilir.

Pralidoksim, fosforlu, inorganik fosfatlı veya antikolinesteraz aktiviteye sahip olmayan organofosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde etkili değildir. Karbamat sınıfı pestisitlerle zehirlenmelerde kullanılmamalıdır, karbaril toksisitesini artırabilir.

Myastenia gravis tedavisi için antikolinesteraz ilaç kullanan hastalara pralidoksim verildiğinde myastenik kriz görülebilme olasılığı göz önüne alınmalıdır.

Pralidoksim pek çok vakada iyi tolere edilir ancak organofosforlu bileşiklerle zehirlenmiş bir hastanın kötü durumu nedeniyle, sunacağı minör belirti ve semptomların maskelenmiş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 200 mg dozunda yaklaşık 35,38 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Atropin ile pralidoksim beraber uygulandığında, atropinizasyon belirtileri (al basması, göz bebeği genişlemesi, kalp atımının hızlanması, ağız ve burunda kuruluk) tek başına atropin uygulanmasına göre daha erken ortaya çıkabilir. Bu durum özellikle yüksek dozda atropin uygulanmış ve pralidoksim uygulaması gecikmiş hastalarda gözlenebilir.

Pralidoksim uygulaması ile doğrudan bağlantısı olmamakla beraber organofosforlu zehirlenmelerde yapılacak tedavilerde morfin, teofilin, aminofilin, süksinilkolin, rezerpin, fenotiyazin grubu trankilizanların kullanımından kaçınılmalıdır. Barbitüratların etkisi, antikolinesterazlar tarafından potansiyalize edildiğinden konvülziyonların tedavisinde barbitüratlar çok dikkatli kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda pralidoksim kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CONTRATHION gerekli olmadıkça (potansiyel faydanın risklerden fazla olduğu düşünülmekçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pralidoksim'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pralidoksim'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CONTRATHION tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CONTRATHION tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme Yeteneği/Fertilite

CONTRATHION kısa süreli acil tedavilerde kullanılmaktadır. Üreme yeteneği üzerine etkisi bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CONTRATHION'un araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine dair yeterli veri bulunmamakla birlikte, bu ilacın kullanımı ile görme bozuklukları olabileceği konusunda hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İlaca bağlı yan etkileri, organofosforlu bileşiğin veya atropin'in neden olabileceği etkilerden ayırmak güçtür.

Klinik denemeler esnasında gözlemlenen CONTRATHION'a bağlı istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Huzursuzluk, sersemlik
Seyrek : Konsantrasyon güçlüğü
Çok seyrek : Şuurun açılmasını takiben hemen heyecanlanma ve manik hareketler

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın : Bulanık görme
Seyrek : Çift görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Kalp atım hızında artış
Seyrek : Yüksek tansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek : Laringospazm,
Çok seyrek : Hiperventilasyon, sinüs taşikardisi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı, kusma
Seyrek : Ağız kuruluğu (kserostomi)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Kaslarda güçsüzlük (miyasteni)
Seyrek : Kas spazmı (miyokloni)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek : İntramüsküler uygulamalarda enjeksiyon yerinde 40 ila 60 dakika sonra hafif veya orta şiddette ağrı

Çok seyrek : Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi, ateş, anjiödem, dispne, kaşıntı, kızarıklık ve ürtiker gibi)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Çok yüksek dozlarda pralidoksim, organofosfat zehirlenmesi nedeniyle gelişen nöromüsküler blokajı ağırlaştırabilir. Doz aşımı ile normal bireylerde baş dönmesi, bulanık görme, diplopi, baş ağrısı, akomodasyon bozukluğu, bulantı, hafif taşikardi olabilmektedir. Ancak zehirlenme vakalarında bu etkilerin zehirden mi yoksa ilaçtan mı kaynaklandığını anlamak zordur. Duruma göre suni solunum ve diğer destek tedavileri uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidotlar

ATC kodu: V03AB04

Pralidoksim, organofosforlu pestisitler (sinirsel iletimin düzenlenmesinde görev alan enzimleri fosforilasyonla etkisizleştirerek nörovegetatif sistem üzerine dolaylı yoldan etki eden zehirler) ile meydana gelen zehirlenmelere karşı kullanılan bir antidottur. Organofosforlu bileşikler, kolinesteraz aktivitesini inhibe ederler. Bu inhibisyona bağlı olarak sinir-kas kavşağında ciddi hasar, kaslarda paralizi gelişir ve sinir-kas kavşağında asetilkolin birikimine bağlı nedenlerle ölüm gerçekleşebilir.

Pralidoksim'in esas aktivitesi, organofosforlu pestisitler veya bileşikleri ile fosforilasyonla inaktive olmuş kolinesterazın (özellikle merkezi sinir sistemi dışında) reaktivasyonudur. Ortaya çıkan kas felcine karşı kullanılan bir kuarterner amonyum oksim bileşiği olan pralidoksim, alkil-fosfor kolinesteraz'ın alkil-fosfat grubuna tutunur ve bu grubu asetil-kolinesterazdan ayırarak yeniden oluşumu sağlar. Nükleofilik bir bileşik olan pralidoksim'in kuaterner nitrojeni, kolinesterazın aktif merkezindeki eksi yüklü kısım ile etkileşime girer. Bu durum pralidoksim'in, organofosforlu pestisit fosfor grubu ile bağlanmasına olanak verir ve organofosforlu pestisit ile kolinesteraz arasındaki bağın kopması sağlanır. Kolinesteraz enzimi serbest kalır. Böylece birikmiş asetilkolin yıkılabilir ve sinir-kas kavşağı normal işlevine devam edebilir. Ayrıca pralidoksim, fosforile kolinesterazın reaktive edilemez forma dönüşümünü (enzim eskimesi -aging-) yavaşlatır ve belli organofosforları doğrudan kimyasal reaksiyon ile detoksifiye eder. Solunum sistemi kaslarındaki paralizinin düzelmesi ile en kritik etkisini gösterir. Ancak pralidoksim merkezi sinir sisteminde daha az etkili olduğu için solunum merkezi depresyonuna karşı etkisiz kaldığı veya muskarinik etkileri önleyemediğinden, birikmiş asetilkolin'e bağlı etkilerin bloke edilmesi için eşzamanlı atropin kullanımı her zaman gereklidir. Pralidoksim muskarinik semptomların (salivasyon, bronkospazm, kan basıncının düşürülmesi; kas seyirmeleri, kramplar, güçsüzlük, taşikardi, yüzdeki solgunluk v.s.) geçmesine neden olmakla beraber bu etkisi önemsizdir ve bu amaçla atropin'in kullanılması yeterlidir.

Pralidoksim tedavisi sırasında solunum yollarının açık tutulması ve yapay solunum gibi solunumu destekleyici önlemlerin de birlikte uygulanması gerekir.

Pralidoksim, Myastenia gravis tedavisinde kullanılan neostigmin, piridostigmin ve ambenonyum gibi antikolinesteraz ilaçlarla olan zehirlenmelere karşı da kullanılır. Ayrıca organofosfatlarla çalışan işçilerde profilaktik olarak da kullanılmıştır.

İlaç, toksine maruz kaldıktan sonraki 24 saat içinde verildiğinde etkinliği en fazladır. Pralidoksim, toksine maruz kaldıktan 36-48 saat sonra verilirse reaktivasyon mümkün olmaz.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Pralidoksim, oral ve parenteral (intravenöz ve intramüsküler) yoldan uygulanır. Oral yoldan verildiğinde gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu düzensizdir. Terapötik plazma konsantrasyonu yaklaşık 4 mg/l düzeyindedir. Oral uygulamada plazma doruk konsantrasyonuna 2-3 saat sonra ulaşır. Ancak günümüzde tablet formu üretilmemektedir. Zaten pralidoksim'in midede çok düşük oranda emilmesi intravenöz veya intramüsküler bir tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Plazma doruk konsantrasyonlarına intramüsküler yoldan verildiğinde 10-20 dakikada, intravenöz yoldan verildiğinde 5-15 dakikada ulaşır.

Dağılım: Pralidoksim vücutta ekstraselüler sıvının tamamına dağılır ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Kan-beyin engelini aşır aşmadığı ve anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Merkezi sinir sistemi düzeyinde yayılımı zayıftır (etki, nöromüsküler kavşak enzimlerinin rejenerasyonu ile sınırlıdır).

Biyotransformasyon: Pralidoksim karaciğerde metabolize edilir; yarılanma ömrü 0,8 – 2,7 saattir. Bu hızlı atılım, zehir absorpsiyonunun sürekli olduğu durumlarda pralidoksim'in tekrarlanarak verilmesini gerektirir.

Eliminasyon: Pralidoksim, kısmen değişmemiş ve kısmen karaciğerde oluşan metaboliti olarak hızla (birkaç saat içinde) idrar yoluyla itrah edilir. Pralidoksim, kısa etkili olduğu için özellikle zehirin absorpsiyonunun devam edebileceği durumlarda tekrarlayan dozlarda uygulanması gerekebilmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mr

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlaç, beraberinde verilen steril izotonik %0,9 sodyum klorür ile sulandırılmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Kuru ve karanlık bir yerde 25°C altında oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

Bu rn ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Liyofilize toz, sulandırıcısı ile birlikte tedarik edilir. Bir karton kutuda liyofilize toz içeren klorobtil kauçuk kapaklı 15 mL'lik 10 adet Tip II cam flakon ve her biri 10 mL enjeksiyonluk su içeren 10 adet Tip I renksiz cam ampul bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KEYMEN İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. şTİ.
řehit Gaffar Okkan Cad. No: 40
Gölbařı 06830 Ankara
Tel : 0312 485 37 60
Faks : 0312 485 37 61
e-posta: keymen@keymen.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

114/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 07/10/2003

Ruhsat yenileme tarihi : 14/06/2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ