

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Biofleks İzoleks Dengeli Elektrolit Solüsyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her 100 ml çözeltide:

Sodyum asetat trihidrat	0.64 g
Sodyum klorür	0.50 g
Potasyum klorür	0.075 g
Sodyum sitrat dihidrat	0.075 g
Kalsiyum klorür dihidrat	0.035 g
Magnezyum klorür heksahidrat	0.031 g

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için steril ve apirojen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BİOFLEKS İZOLEKS su ve elektrolit kayıplarının tedavisinde endikedir.

Özellikle ameliyatlı hastalarda, akut diyareli çocuklarda ve diyabet asidozunda görülen dehidratasyon, elektrolit dengesizliği (özellikle hipopotasemi) ve asidoz şeklindeki komplikasyonların önlenme ve tedavisinde tercih edilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulanacak doz her hasta için hekimi tarafından; hastanın yaşı, vücut ağırlığı, klinik durumu ve özellikle hastanın hidrasyon durumuna dayanılarak belirlenmelidir. Tedavi sırasında serum elektrolit konsantrasyonları dikkatle izlenmelidir.

Genel olarak ameliyatsız hastalarda her 2-3 saatte bir litre hesabıyla 24 saatte 3 litre kadar kullanılır. Akut diyareli çocuklarda, diyabetik veya renal asidoz durumunda ve akut enfeksiyonlara bağlı dehidratasyonda günlük doz 50-150 mL/kg'dır.

Uygulama hızı:

Vücut alanının her metrekaresi için saatte 120-240 mL şeklinde verilir.

Uygulama şekli:

Bu çözelti yalnızca intravenöz yoldan kullanılır.

Uygulama steril apirojen setlerle periferik ya da santral venlerden intravenöz yoldan yapılır. Hipertonik bir çözeltinin periferik yoldan uygulanması sırasında, venöz iritasyon olasılığını en aza indirmek için mümkün olan en geniş vene, mümkün olan en küçük lümenli iğne yerleştirilmeli; infüzyon mümkün olan en yavaş şekilde yapılmalıdır. Uygulanan sıvının damar dışına kaçmamasına dikkat edilmelidir.

Uygulamayla ilgili ayrıntılar için ayrıca bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Bu popülasyona özel gerçekleştirilen bir çalışma bulunmadığından, bu hasta grubu için özel bir dozaj önerisi bulunmamaktadır. Ancak bu ilaç büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek işlevlerinin bozuk olduğu durumlarda ilacın toksik etkilerinin görülme riski artar. Bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, erişkinlerdeki gibi hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır.

Bu popülasyonda genel olarak 24 saatte 20-100 mL/kg dozunda önerilir.

Geriatrik popülasyon:

Karaciğer, böbrek ya da kardiyak işlevlerde azalma daha sık görüldüğünden ve birlikte başka hastalık görülme ya da başka ilaç kullanma olasılığı daha fazla olduğundan genel olarak yaşlılarda doz seçimi dikkatle ve doz aralığının mümkün olan en alttaki sınırı alınarak yapılmalıdır.

Bu ilaç büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek işlevlerinin bozuk olduğu durumlarda ilacın toksik etkilerinin görülme riski artar. Yaşlılarda böbrek işlevlerinin azalması daha fazla olduğundan, bu popülasyonda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Bu popülasyonda renal işlevlerin monitorizasyonu yararlı olabilir.

Ameliyatlı hastalar:

Ameliyatlı hastalarda kullanılırken, hastaların sıvı-elektrolit gereksinimleri güncel sıvı-elektrolit tedavi prensiplerine uygun olarak hesaplanmalıdır. Bu gereksinim hesaplanırken aşağıdaki bilgiler yol gösterici olabilir:

- Sıvı kayıpları karşılanırken, kaybedilen sıvının içeriği göz önünde bulundurularak (mide, gastrointestinal fistül, safra, ince bağırsak vb.) uygun standart çözelti seçimi veya standart çözeltiye ek elektrolit, vitamin ve mineral katkısı düşünülmelidir.
- Hastanın gereksinimi her 24 saat için hesaplanır.
- Hesaplama "bazal gereksinim + ilave kayıp" formülü kullanılır. Bu formüle göre bulunan sıvı miktarı 3 eşit parçaya bölünerek, her bölüm 8 saatlik bir sürede intravenöz yoldan uygulanır.
- Bazal sıvı gereksinimi; sağlıklı bir kişinin normal şartlarda 24 saatte gereksinimi olan sıvı ve elektrolit miktarıdır. Şu şekilde hesaplanabilir:

Erişkinlerde: 35mL/kg (70 kg'lık bir erişkinde yaklaşık 2500 mL)

Bebek ve çocuklarda:

- Vücut ağırlığının ilk 10 kg'ı için 100 mL/kg
- Vücut ağırlığının ikinci 10 kg'ı için 75 mL/kg
- Vücut ağırlığının üçüncü 10 kg'ı için 50 mL/kg
- Bazal elektrolit gereksinimi ise sodyum ve klorür için 1 mEq/kg/gün (erişkinlerde 60-80 mEq), potasyum içinse 0.5 mEq/kg/gün'dür (erişkinlerde 30-40 mEq).
- İlave kayıpların hesaplanmasında ise aşağıdaki bilgiler kullanılabilir:
 - Hastanın aldığı ve çıkardığı toplam sıvı miktarları titizlikle hesaplanmalıdır.
 - Erişkinlerde uzun sürmüş ameliyatlarda, ameliyathanede geçen her saat için hastaya 10 mL/kg (ortalama 500-700 mL) dengeli sıvı transfüzyonu gerekir.
 - Şiltesine geçecek kadar terlemiş bir erişkinin en az 1 litre sıvı kaybettiği düşünülür.

- Nazogastrik aspirasyon veya fistül sıvıları ve idrar 24 saatlik biriktirilmelidir.
- Bebeklerde kanı emmiş tamponlar, ishal petleri, fistül bölgesine konan kompresler tartılmalı ve muhtemel sıvı içerikleri hesaplanmalıdır.
- Ayrıca daha önceki klinik deneyim ve izlenimler dikkate alınmalıdır.

Yanıklı hastalar:

Yanıklar için özel formüller kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Anüri, ağır oligüri, böbrek yetmezliği, Crush sendromu, ağır hemoliz durumlarında, böbrek üstü bezi yetmezliğinde, hipoparatiroidizmde, kalp blokunda ve plazmadaki potasyumun yüksek olduğu durumlarda kontrendikedir.

Çözelti ayrıca plazmadakinin iki katı kadar bikarbonat içerdiğinden, alkalozda kontrendikedir. Bu çözeltinin uygulandığı hastalarda plazma karbondioksit düzeyleri belirlenmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravenöz çözeltilerin uygulanması, serum elektrolit konsantrasyonunda dilüsyon, aşırı hidrasyon, konjestif durumlar veya pulmoner ödem oluşturacak şekilde sıvı ve/veya solüt yüklenmesine yol açabilir. Dilüsyon riski elektrolit konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Periferik ve pulmoner ödeme yol açabilen konjestif durumların gelişme riski ise çözeltideki elektrolit konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Çözeltinin ve normal insan plazmasının iyon konsantrasyonları mEq/litre (mmol/litre) cinsinden aşağıdaki gibidir:

	<u>İZOLEKS</u>	<u>PLAZMA</u>
Sodyum (Na ⁺)	140 (140)	140 (140)
Klorür (Cl ⁻)	103 (103)	103 (103)
Potasyum (K ⁺)	10 (10)	5 (5)
Kalsiyum (Ca ⁺⁺)	4.8 (2.4)	5 (2.5)
Magnezyum (Mg ⁺⁺)	3 (1.5)	3 (1.5)
Bikarbonat		27 (27)
Asetat*	7.65 (7.65)	
Sitrat*	47 (47)	

* Bikarbonat prekürsörleri

Tüm intravenöz infüzyonların başlangıcında dikkatli bir klinik izlem gerekir.

Uygulamalar düzenli ve dikkatli bir gözlem altında yürütülmelidir. Klinik ve biyolojik parametreler, özellikle de serum elektrolit düzeyleri izlenmelidir.

Çözeltideki potasyum düzeyi normal plazmadakinin iki katı olduğundan yavaş olarak uygulanmalıdır. Plazmadaki karbondioksit ve potasyum düzeyleri saptanmalı, elektrokardiyografik incelemeler yapılmalıdır. Bu uyarılara dikkat edilirse, potasyum entoksikasyonu oluşmaz. Ağır hipopotasemi ve asidozda hastaya ayrıca potasyum ve laktat verilmelidir.

Kalsiyum klorür iritan olduğundan intramusküler olarak uygulanımından kaçınılmalı ve intravenöz uygulamada da damar dışına kaçmamasına zen gösterilmelidir. Kalsiyum tuzu içeren çözeltiler böbrek işlevleri bozuk ya da sarkoidoz gibi D vitamini düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca böbreklerinde kalsiyum taşı olan ya da böbrek taşı hikayesi olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Eř zamanlı olarak kan transfüzyonu da yapılacaksa, içeriğindeki kalsiyumun koagülasyona yol açabilme riski nedeniyle BİOFLEKS İZOLEKS'in kanla birlikte aynı infüzyon sisteminden uygulanması önerilmez.

Sodyum içeren çözeltiler hipertansiyon, kalp yetmezliği, periferik ya da pulmoner ödem veya böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda, preeklampsi durumunda, aldosteronizm durumunda ya da sodyum birikimiyle seyreden diğer durum ve tedavilerde (rn kortikosteroid tedavisi) dikkatle kullanılmalıdır.

Potasyum tuzları içeren çözeltiler kalp hastalarında ve renal veya adrenokortikal yetmezlik, akut dehidratasyon ve ciddi yanık durumlarındaki aşırı doku yıkımı gibi hiperkalemiye yatkınlık yaratan durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Çözeltiye eklenecek herhangi bir başka ilaçla olabilecek bir geçimsizlik riskini en aza indirmek için, karıştırma işleminden hemen sonra, uygulamadan önce ve uygulama sırasında belirli aralarla infüzyonu yapılacak son karışımda herhangi bir bulanıklık veya çökelme olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Uygulama kontrollü bir infüzyon pompasıyla yapılacaksa, torbanın tümüyle boşalmadan önce pompanın çalışmasının durmuş olduğuna dikkat edilmelidir; aksi halde hava embolisi oluşabilir.

Çözelti, steril setler aracılığıyla intravenöz yoldan uygulanır. İntravenöz uygulamada kullanılan setlerin 24 saatte bir değiştirilmesi önerilir.

Yalnızca çözelti berraksa, torba sağlam ve sızdırmıyorsa kullanınız.

Pediyatrik kullanımla ilgili uyarı ve önlemler:

- Yenidoğanlarda ya da çok küçük bebeklerde sıvı ve elektrolit dengesi çok az miktarlarda sıvı uygulanmasıyla bile etkilenebilmektedir. Yenidoğanların, özellikle de böbrek işlevleri henüz tam gelişmemiş ve sıvılarla solütleri atma yeteneği kısıtlı olan miadından önce doğmuş yenidoğanların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Sıvı alımı, idrar miktarı ve serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir.

Yaşlılarda kullanımla ilgili uyarı ve önlemler:

- Genel olarak yaşlı hastalarda doz dikkatle seçilmelidir. Yaşlılarda karaciğer, böbrek veya kardiyak işlevlerin azalmış olabileceği, birlikte başka ilaçların da kullanılabileceği ya da tedavi edilmeye çalışılan durumdan başka hastalıkların da bulunabileceği düşünülerek genelde tedaviye doz aralığının en altındaki dozlarla başlanması önerilir.

Laboratuvar testleri:

- Uzun süreli parenteral uygulamalarda ya da hastanın durumunun gerektirdiği durumlarda hastadaki sıvı dengesi, elektrolit konsantrasyonları ve asit-baz dengesindeki değişiklikleri izlemek amacıyla klinik değerlendirme ve periyodik laboratuvar testleri yapılmalıdır. Normal değerlerden önemli derecede sapmalar görüldüğünde bu çözelti ya da alternatif çözeltilerle bu değerlerin normale döndürülmesi gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çözeltiye eklenen bazı ilaç veya çözeltiler geçimsiz olabilir. Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi kullanım öncesi ek ilaçlarla geçimliliği hekim tarafından değerlendirilmelidir.

Çözeltiye başka maddeler eklenecekse aseptik teknik kullanılmalı ve karışana kadar çalkalanmalıdır. İlaçların çözelti içine eklenmesi sonrasında renk değişimi, çözünmeyen partiküller ve kristalleşme olmadığından emin olunmalıdır.

Çözelti, içerdiği sodyumla ilişkili olarak kortikoidler/steroidler ve karbenoksolon ile birlikte kullanılırken sodyum ve su retansiyonu riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Potasyum içeren çözeltiler, kan potasyum düzeyini arttıran ilaçlarla (potasyum koruyucu diüretikler, ACE inhibitörleri, siklosporin ve potasyum tuzları içeren penisilin gibi ilaçlar) birlikte kullanıldığında dikkatli olmalıdır. BİOFLEKS İZOLEKS'in içerdiği potasyumla ilişkili olarak aşağıdaki ilaçlarla etkileşim olasılığı bulunmaktadır.

- Potasyum tutucu diüretikler (tek başına ya da kombine olarak amilorid, spironolakton, triamteren).
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve muhtemelen anjiyotensin II reseptör antagonistleri.
- Takrolimus, siklosporin (plazmadaki potasyum konsantrasyonunu arttırırlar ve hiperkalemik etkilerin artacağı böbrek yetmezliği durumlarında potansiyel olarak fatal hiperkalemiye neden olabilirler).

Kalsiyum, dijitalin kalp üzerine etkisini arttırıp dijital entoksikasyonuna neden olabilir. Kalsiyum tuzlarının, tiazid veya vitamin D ile birlikte verilmesiyle hipokalsemi ortaya çıkabilir. Kalsiyum tuzları, bifosfonat, florür, bazı florokinolonlar ve tetrasiklinlerin emilimlerini azaltırlar. BİOFLEKS İZOLEKS'in içerdiği kalsiyumla ilişkili olarak aşağıdaki ilaçlarla etkileşim olasılığı bulunmaktadır:

- Etkileri kalsiyum varlığında artan ve ciddi ya da fatal kardiyak aritmilere neden olabilen dijitalis grubundan ilaçlar.
- Kalsiyumla birlikte uygulandıklarında hiperkalsemiye yol açabilecek tiazid grubu diüretikler ya da D vitamini.

Sodyum sitrat ve sodyum asetat metabolizması sonucu, idrarın bikarbonatlar ile alkalinizasyonu, salisilik asit ve barbitürat gibi asidik ilaçların renal klirensini arttırır.

Bununla beraber sempatomimetik ve stimülanların yarılanma ömrünü arttırarak, toksisiteye neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Multipl elektrolit çözeltilerinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BİOFLEKS İZOLEKS yaşamsal önemi olan durumlar için gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Sodyum klorür içeren çözeltilerle hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. BİOFLEKS İZOLEKS'in gebe kadınlara uygulandığında fetüste hasara ya da üreme yeteneğinde bozulmaya yol açıp açmayacağı da bilinmemektedir. BİOFLEKS İZOLEKS gebe kadınlarda ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır.

Doğum

Literatürde travay ve doğum eyleminde dekstroz ve sodyum klorür içeren çözeltilerin kullanıldığı bildirilmiştir. Anne ve fetüsün sıvı dengesi, glukoz ve elektrolit konsantrasyonları ile asit-baz dengesi düzenli olarak veya hasta ya da fetüsün durumu gerektirdiği zaman değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden emzirmekte olan annelerde BİOFLEKS İZOLEKS dikkatle kullanılmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İnfüzyon yoluyla uygulanan çözeltilerin kullanımı sırasında araç kullanımı pratik yönden mümkün değildir. Kullanıldıktan sonra araç ve makine kullanma üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler çözeltideki iyonların eksikliği ya da fazlalığından kaynaklanabilir; bu nedenle elektrolit düzeylerinin yakından izlenmesi gereklidir. Ayrıca seyreltilerek uygulanan ek ilaçların da advers etkilere yol açabileceği konusunda uyanık olunmalıdır. Böyle bir durumda, uygulanan ek ilacın ürün bilgisine bakılmalıdır.

Uygulama sırasında yan etki görüldüğünde infüzyon durdurulmalı hastanın durumu değerlendirilmeli ve uygun tedavi önlemleri alınmalıdır.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

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 veriler ile hareket edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Akut hemolitik anemi (fosfor eksikliğine bağlı).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Su tutulması ve ödem (hipernatremiye bağlı);
Konjestif kalp yetmezliğinde ağırlaşma (hipernatremiye bağlı);
Asidoz (hiperkloremiye bağlı);
Doku oksijenizasyonunda bozulmalar (fosfor eksikliğine bağlı).

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Hiperirritabilite, psikotik davranış (hipomagnezemiye bağlı).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Mental konfüzyon (hiperpotasemiye bağlı);
Merkezi sinir sistemi işlevlerinin azalması (hipermagnezemiye bağlı).

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmiler, kalp bloku, elektrokardiyografide anormallikler, kalp durması (hiperpotasemiye bağlı);
Kalp işlevlerinin azalması (hipermagnezemiye bağlı);
Taşikardi (hipomagnezemiye bağlı).

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon (hiperpotasemiye ya da hipermagnezemiye bağlı);
Dolaşım kollapsı (hipermagnezemiye bağlı);
Hipertansiyon (hipomagnezemiye bağlı).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Solunum felci (hiperpotasemiye bağlı);
Solunum depresyonu (hipermagnezemiye bağlı).

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare (çözelti içindeki potasyuma bağlı);
Barsak dilatasyonu, ileus (hipopotasemiye bağlı).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Sıcak basması, terleme (hipermagnezemiye bağlı).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Ekstremitelerde pareteziler, refleks kaybı, kas felci (hiperpotasemiye bağlı);
Nöromüsküler işlevin bozulması (hipopotasemiye bağlı);
Kramplar, tetani, kaslarda hipereksitabilite (kalsiyuma oranla fazla miktarda alınan fosfora bağlı).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Halsizlik (hiperpotasemiye bağlı).

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Bilinmiyor: Febril reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde enfeksiyon, enjeksiyon yerinde başlayarak yayılan venöz tromboz ya da flebit, ekstremitasyon ve hipervolemi.

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 bildirilmeleri 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

Parenteral tedavi sırasında hastada sıvı ya da solütlere bağlı aşırı bir yüklenme görüldüğünde, hastanın durumu değerlendirilerek düzeltici tedavi önlemleri uygulanır.

Vücutta sodyum fazlalığına bağlı görülen advers reaksiyonlar arasında bulantı, kusma, diyare, karında kramplar, susama hissi, tükürük, gözyaşı ve ter miktarında azalma, ateş, taşikardi,

hipertansiyon, böbrek yetmezliği, periferik ve pulmoner ödem, solunum arresti, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk hali, iritasyon, halsizlik, kaslarda seyirme ve sertleşme, konvülsiyonlar, koma ve ölüm bulunmaktadır.

Vücutta aşırı klorür birikimi bikarbonat kaybı ve vücut sıvılarında asidik tarafa doğru kaymaya neden olabilir.

Magnezyumun plazmada anormal yükselmesi durumunda sıcak basması, terleme, hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve kalp ile merkezi sinir sistemi işlevlerinin azalması görülür. Solunum depresyonu yaşamsal tehlike oluşturur.

Potasyum entoksikasyonuna bağlı belirti ve bulgular arasında ekstremitelerde pareteziler, refleks kaybı, kas ya da solunum felci, mental konfüzyon, halsizlik, hipotansiyon, aritmiler, kalp bloku, elektrokardiyografide anormallikler ve kalp durması görülebilir.

Potasyumlu çözeltilerin doz aşımı durumunda infüzyona son verilerek serumdaki potasyumu azaltacak şu önlemler alınır:

- Her 20 gram dekstroza 10 ünite kristalize insülin katılmış %10 ya da %25 oranındaki dekstrozun sudaki solüsyonundan saatte 300-500 mL uygulanır.
- Oral ya da retansiyon eneması şeklinde sodyum ya da amonyum katyon değiştirme reçineleri kullanılarak potasyum absorpsiyonu ve değiştirmesi uygulanabilir.
- Gerekirse hemodiyaliz ya da periton diyalizi yapılır. Potasyum içeren besin ve ilaçlar bırakılmalıdır. Ancak dijitalize hastalarda plazmadaki potasyum düzeyinin hızla düşürülmesinin dijital toksisitesine yol açabileceği unutulmamalıdır.

Aşırı miktarda fosfor replasmanı uygulanması hipokalsemik tetaniye yol açabilir. Hipokalsemiyi önlemek için fosfor uygulamasına her zaman kalsiyum desteği eşlik etmelidir.

Aşırı doz, çözeltiye eklenen ilaçlara bağlı ise, aşırı doza bağlı belirti ve semptomlar bu eklenen ilacın özelliklerine bağlıdır. Tedavi sırasında yanlışlıkla doz aşılırsa, uygulamaya son verilmeli ve hasta uygulanan ilaçla ilişkili belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir. Gerekğinde semptomatik ve destek tedavileri uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntravenöz çözeltiler / Elektrolit dengesini etkileyen çözeltiler

ATC kodu: B05BB02

BİOFLEKS İZOLEKS intravenöz kullanıma yönelik steril, stabil ve pirojensiz bir çözeltidir. Bakteriyostatik madde içermez.

Çözeltinin farmakolojik özellikleri, bileşenlerinin (sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum, sitrat ve asetat) farmakolojik özelliklerinden oluşur.

BİOFLEKS İZOLEKS'in sodyum, klorür, kalsiyum ve magnezyum içeriği normal plazma ile aynı, potasyum ve bikarbonat ekivalanları (sitrat ve asetat) ise iki katıdır.

BİOFLEKS İZOLEKS'in temel etkisi, hem interstisiyel, hem de intravasküler sıvı olmak üzere ekstraselüler sıvı kompartmanının ekspansiyonudur.

Potasyum intraselüler sıvıların ana katyonudur ve hücrenin asit-baz dengesinin, izotonisitesinin ve elektrodinamik özelliklerinin sağlanması için esastır. Potasyum enzimatik reaksiyonların gerçekleşmesinde önemli bir aktivatör olarak görev alır. Potasyum karbonhidrat dağılımı ve protein sentezinde, gastrik salgılarda, böbrek fonksiyonlarında, sinir iletimi ve (özellikle kalp kasında olmak üzere) kas kasılmasında rol oynar.

Sodyum, ekstraselüler sıvının başlıca katyonudur. Organizmadaki sıvıların dağılım ve dengesinde yer alır. Vücut sıvı hacminde görülen değişiklikler, genellikle vücuttan sodyum kaybedilmesi ya da vücutta sodyum tutulmasıyla ilişkilidir.

Organizma, hipofizin antidiüretik hormonu aracılığıyla sodyumun idrarla dışarı atılmasını düzenleyerek plazmadaki sıvı hacmini ve tonusu korumaya çalışır. Sodyum buna ek olarak klorür ve bikarbonat iyonlarıyla birlikte organizmadaki asit-baz dengesini korumada da rolü olan bir iyondur.

Sodyum gibi iyonlar, sodyum pompası (Na-K-ATPaz) gibi çeşitli transport mekanizmalarını kullanarak hücre zarından geçerler. Sodyum, nörotransmisyon, kardiyak elektrofizyoloji ve renal metabolizmada önemli rol oynar.

Klorür, ekstraselüler sıvının başlıca anyonudur ve plazma düzeyleri, sodyum konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Sodyum metabolizmasındaki anormalliklerde genellikle klorür konsantrasyonunda da değişiklikler görülmektedir. Vücut sıvılarından sodyumla birlikte klorür kaybı da olur.

Yumuşak dokuların ana intraselüler katyonu olan magnezyum, başlıca, karbonhidrat ve protein metabolizmasıyla ilgili enzimatik reaksiyonlarda bir kofaktör olarak görev alır. Magnezyum ayrıca nörokimyasal iletide ve nöromüsküler eksitabilitede rol alır. Magnezyum azlığında taşikardi, hipertansiyon, aşırı sinirsel duyarlılık ve psikotik davranışlar görülebilir.

Asetat, kan pH'ını ve kandaki total karbondioksiti etkili bir şekilde yükselttiğinden belirli klinik durumlarda tercih edilen bir bikarbonat prekürsörüdür; kaslarda ve diğer periferik dokularda hızla metabolize edilerek vücutta kullanıma hazır bir alkali kaynağı işlevi görür. Metabolik siklusa laktattan farklı bir noktadan katılan asetat, karbondioksit ve suya kadar olan metabolizması sırasında ve bikarbonat oluşumu sırasında daha az oksijene gereksinim duyar. Doku hipoksisinin varlığında bu özellik önem kazanır.

Ameliyatlı hastalardaki dehidratasyonun önlenme ve tedavisinde BİOFLEKS İZOLEKS'in elektrolit bileşimi izotonik sodyum klorür çözeltilerinden daha uygundur. Çünkü daha az sodyum ve klorür içerir ve bu nedenle patolojik su ve tuz retansiyonuna yol açmaz. İçindeki sodyum, klorür, kalsiyum ve magnezyum fizyolojik miktarlarda olduğundan, plazmadaki elektrolit denge bozukluğu önlenir. İçindeki potasyum miktarı normal plazmadakinin iki katıdır; hastalık, dışarıdan yeterli miktarlarda alınmama durumları ve ameliyatlar sonucu oluşmuş negatif potasyum dengesini ortadan kaldırır. Çözeltideki potasyum düzeyi yüksek olarak düşünülmemelidir.

Bunun bir kısmı biyokimyasal olarak çözeltideki sodyum ve kalsiyum tarafından antagonize edildiği gibi, potasyum eksikliği durumunda dışarıdan ayrıca potasyum vermek gerekir. Çözeltideki sitrat ve asetat miktarı normal plazmadaki bikarbonatın iki katına eşdeğerdir. İzotonik sodyum klorür çözeltilerinde bikarbonat etkisi yoktur, ayrıca klorür içermesi nedeniyle asidoza yol açar. BİOFLEKS İZOLEKS ise orta derecedeki asidozu düzeltir ve alkalozu sebep olmaz.

İzotonik sodyum klorür çözeltisi su ve tuz retansiyonu yaptığı halde, BİOFLEKS İZOLEKS su ve tuz diürezine yol açar.

Ameliyatlı hastalarda gerekli önlemler alınmazsa, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği (özellikle hipopotasemi) ve asidoz sık görülür. Ameliyatlı hastalarda, akut diyareli çocuklarda ve diyabet asidozunda görülen bu komplikasyonların önlenme ve tedavisinde BİOFLEKS İZOLEKS, izotonik sodyum klorür çözeltilerine üstündür.

Dengeli elektrolit solüsyonunun geliştirilmesi:

Latta'nın 1831 yılında "Damarlara bol miktarda tuzlu su uygulanımı ile" koleradaki dehidratasyon ve şoku tedavi ettiğine ilişkin yayınından sonra (Latta; T.: Malignant Cholera. Lancet 2: 274, 1831; Scudder, J.: Shock; Blood Studies as a Guide to Therapy, Philadelphia, J. B. Lippincott, Company 1940) parenteral sıvı tedavisi üstüne çok şeyler yazılmış, sıvı ve

elektrolit kaybının tedavisinde intravenöz sodyum klorür tedavisinin değeri böylece belirtilmiştir.

Bundan yaklaşık elli yıl sonra (1883) Ringer, az miktarda potasyum ve kalsiyum iyonu eklemekle sodyum klorürün izotonik çözeltilerinin geliştirilebileceğini fizyolojik deneylerle göstermiştir. Starling, "İnsan fizyolojisi" isimli kitabında Ringer çözeltisinden bahsederken şöyle demektedir: "Normal vücut sıvılarına yaklaştırmak ve aktivite halindeki dokularda biriken az miktarda asit iyonları nötralize etmek üzere bu çözeltiliye bir miktar sodyum bikarbonat ve bazen sodyum fosfat eklenmesi doğru olur" (Evans, C.L.ve Hartridge, E.:Starling's Principles of Human Physiology; Philadelphia, Lea and Febiger, 1936, sayfa 72). Daha sonra az çok farklı düzeylerde sodyum klorür, potasyum klorür ve kalsiyum klorür içeren Ringer (Frog), Ringer-Locke, Ringer Tyrode, Ringer-Dale ve Tampone Ringer çözeltileri tıp kullanımına sunulmuştur.

Hartmann 1924 yılında asidozda sodyum laktatın değerini ortaya koyarak (Hartmann. A.F.:Theory and Practice of Parenteral Fluid Administration, JAMA 103, 1349, 1934) Ringer çözeltisinin başka bir modifikasyonunu geliştirmiştir. Laktatlı Ringer çözeltisi, o tarihten beri geniş çapta kullanılmaktadır. Sonraki yıllarda parenteral sıvı tedavisinde yeni düşünüş ve teknikler ortaya çıktıktan sonra, çeşitli araştırmacılar birçok multipl elektrolit çözeltisi bileşimlerini ortaya koydular. Örneğin Butler ve Talbot, ne fizyolojik serumun ne de Ringer çözeltisinin plazmanın elektrolit içeriğine yaklaşmadığını belirttiler (Butler, A.M. and Tablot, N.B.: Parenteral Fluid Therapy: The Estimation of Losses Incident to Starvation and Dehydration with Acidosis or Alkalosis and the Provision of Repair Therapy, New England J.Med.231: 621, 1944). Moore, "multipl elektrolit çözeltilerinin" faydasını araştırdı (Moore, F.D.: Some Observations on the Metabolic Requirement in Surgical Patients, Bull. New England Med. Center 11:193, 1949). Guest "multi elektrolit tedavisi" üstüne yayınlar yaparak potasyum ve fosfat üzerinde durdu (Guest, G.M.: Diabetic Coma Am. J.Med. 7. 630. 1949). Daha sonra Fox ve arkadaşları tarafından ortaya konan, birçok endikasyonda yararlı sonuçlar veren ve izotonik sodyum klorür çözeltisine karşı belirgin üstünlükleri olan, dengeli bir elektrolit çözeltisinin bileşimi tıp kullanımına sunuldu. (Fox, C.L. Jr. Winfield, J.M., Slobody L.B. Swindler, CM. ve Lattimer, J.K.: Electrolyte Solution Approximating Plasma Concentrations, JAMA 148: 827, 1952; VVinfield. J.M., Fox, C.L., and Mersheimer, VV.L: Etiologic Factors in Postoperative Salt Retention and its Prevention. Ann. Surg. 134:626, 1951).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

BİOFLEKS İZOLEKS'in farmakokinetik özellikleri, bileşenlerinin (sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum, asetat ve sitrat) özelliklerinden oluşur.

Emilim:

İntravenöz yoldan uygulanan ilaçlar içindeki etkin maddeler uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:

Sodyum dağılımı dokulara göre değişir: kas, karaciğer, böbrek, kıkırdak ve deride hızlı, eritrosit ve nöronlarda yavaş, kemikte ise çok yavaştır.

Klorür esas olarak hücre dışı sıvılarda dağılır.

Ekstrasellüller sıvıdaki potasyum hücre içine, hücre dışındaki konsantrasyonunun 40 katına ulaşana kadar aktif transport ile girer. Glukoz, insülin ve oksijen potasyumun hücre içine girişini kolaylaştırır. Sağlıklı erişkinlerde plazma potasyum konsantrasyonu 3.5-5 mEq/L aralığındadır. Yeni doğanlarda plazma düzeyi 7.7 mEq/L'ye kadar çıkabilir. Bununla beraber potasyumun plazma düzeyleri, hücre içi potasyum düzeylerini tam olarak yansıtmadığından plazma düzeyleri normal olduğu halde hücresel hipokalemi olabilir.

Magnezyum esas olarak hücre içi sıvılarda dağılır (özellikle yumuşak dokuların hücrelerinin içinde)

Biyotransformasyon:

Radyoaktif olarak işaretlenmiş sodyum (^{24}Na) enjeksiyonu sonrası yarılanma ömrü, enjekte edilen sodyumun %99'u için 11-13 gün ve kalan %1'i için bir yıldır.

Klorür, sodyum metabolizmasını yakından izler ve vücudun asit-baz dengesinde olan değişiklikler klorür konsantrasyonunda olan değişiklikler ile yansıtılır.

Potasyum glomerüllerde filtre edilir, proksimal tüblerden geri emilir ve distal tübüllerde Na-K değişimi ile sekrete edilir. Potasyumun tübüler sekresyonu, hidrojen iyon değişimi, asit-baz dengesi ve adrenal hormonlardan da etkilenir.

Asetat, yağ asidi sentezinin nihai karbon kaynağı olan asetil-koenzim A'ya çevrildikten sonra, Krebs siklusunda tam oksidasyona uğrayarak metabolize edilir. Asetat iyonu esas olarak

kaslarda ve diğer periferik dokularda metabolize edildiğinden, karaciğer metabolizmasının bozuk olduğu durumlarda bile etkili bir alkalileştirici olarak etki etmektedir.

Organizmaya sodyum tuzu şeklinde infüzyon yoluyla verilen asetat, bir hidrojen iyonu alarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur. Asetat iyonu, primer olarak kaslarda ve diğer periferik dokularda metabolize edilir.

Ekstraselüler sıvıdaki pH değişiklikleri plazma potasyum konsantrasyonunun değişmesine neden olur. Plazma pH'ındaki 0.1 ünitelik değişiklik ters orantılı olarak plazma potasyum konsantrasyonunda 0.6 mEq/L değişikliğe neden olur.

Eliminasyon:

Sodyum esas olarak renal yolla atılır fakat aynı zamanda büyük çoğunluğu renal yolla geri emilir. Az miktarda sodyum ise feçes ve ter ile atılır.

Klorür metabolik olarak sodyumu izlediğinden esas olarak renal yolla az miktarda ise feçes ve ter ile atılır.

Potasyumun %80-90'ı esas olarak böbrekler ile atılır. Geri kalan dışkı ile ve çok az bir kısmı da terleme ile atılır. Potasyum glomerüllerde filtre edilir, proksimal tüblerden geri emilir ve distal tübüllerde Na-K değişimi ile sekrete edilir. Potasyumun tübüler sekresyonu, hidrojen iyon değişimi, asit-baz dengesi ve adrenal hormonlardan da etkilenir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

BİOFLEKS İZOLEKS bileşimindeki elektrolitler vücutta eksikliklerini tamamlayacak oranda yani terapötik dozlarda verildiklerinde doğrusal bir farmakokinetik davranış gösterir.

BİOFLEKS İZOLEKS'e ilaç eklendiğinde, bu ilaçların farmakokinetiği kullanılan ilaca bağlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Çözeltilerin bileşenleri insan ve hayvan plazmasının fizyolojik bileşenleri olduğundan ve klinik uygulama durumunda toksik etkilerin görülmesi beklenmediğinden karsinojen, mutajen potansiyeli ile fertilite üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla BİOFLEKS İZOLEKS (Dengeli elektrolit solüsyonu) ile çalışmalar yapılmamıştır.

Çözelti içine katılan ilaçların emniyeti ayrı olarak dikkate alınmalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Çözeltiye eklenecek ilacın geçimliliği önceden değerlendirilmelidir. Geçimlilik verilerinin bulunamaması durumlarında çözeltiye herhangi bir ilaç eklenmemelidir.

İlaç eklenmesi sonrası renk değişikliği ve/veya çökelme, çözünmeyen bileşiklerin ya da kristalleşmenin olup olmadığını kontrol ederek eklenen ilacın geçimli olup olmadığına karar vermek, uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. BİOFLEKS İZOLEKS'e eklenecek ilacın geçimli olup olmadığına eklenecek ilacın ürün bilgilerinden faydalanarak karar verilmelidir.

Çözeltiye ilaç eklemekten önce BİOFLEKS İZOLEKS'in pH'sında çözünür ve stabil olduğu doğrulanmalıdır.

BİOFLEKS İZOLEKS, içine geçimli bir ilaç eklendikten hemen sonra kullanılmalıdır.

Geçimsiz olduğu bilinen ilaçlar eklenmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

İçine ilaç eklendikten sonraki raf ömrü:

Mikrobiyolojik açıdan, uygulamaya hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda saklama koşulunun ve süresinin belirlenmesi ilaç eklemesini veya seyreltmeyi yapanın sorumluluğundadır ve süre; bu işlemin valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı durumlarda normalde 2-8 °C arasında 24 saatten uzun değildir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel bir muhafaza şartı yoktur. 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

500 ve 1000 ml'lik Biofleks® PVC torbalarda

Ürünün setli ve setsiz olmak üzere iki formu bulunmaktadır.

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

Kullanım öncesi çözelti kontrol edilmelidir.

Uygulama steril apirojen setlerle intravenöz yoldan yapılır.

Yalnızca berrak, partikülsüz ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış ürünler kullanılmalıdır

Uygulama seti ürüne ilişitirildikten sonra uygulamaya en kısa sürede başlanmalıdır.

Torbadaki rezidüel havaya bağlı olarak meydana gelebilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağlantı yapılmamalıdır.

Çözelti steril uygulama seti aracılığıyla aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır. Sisteme hava girmemesi için uygulama setinden, kullanım öncesi sıvı geçirilmelidir.

Ek ilaçlar, aseptik koşullarda enjeksiyon ucundan bir iğne yardımı ile infüzyon öncesi ve sırasında katılabilir. Oluşan son ürünün izotonisitesi parenteral uygulama yapılmadan önce belirlenmiş olmalıdır.

Hastaya uygulamadan önce eklenmiş ilacın çözeltiyle tümüyle karışmış olması gereklidir. Ek ilaç içeren çözeltiler, ilaç eklenmesinden hemen sonra kullanılmalıdır; daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Çözeltiye ek ilaç katılması ya da yanlış uygulama tekniği, ürüne pirojen kontaminasyonuna bağlı ateş reaksiyonuna neden olabilir. Advers reaksiyon görülmesi durumunda infüzyona hemen son verilmelidir.

Tek kullanımlıktır. **Kısmen kullanılmış çözeltiler saklanmamalıdır.**

Kısmen kullanılmış torbalar yeniden hastaya uygulanan sistemlere bağlanmamalıdır.

Açmak için:

1. Dış ambalajın sağlamlığını ve sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz; ambalaj hasar gördüyse kullanmayınız.
2. Koruyucu dış ambalajı yırtarak açınız.
3. Koruyucu ambalaj içindeki torbanın sağlam olup olmadığını sıkarak kontrol ediniz. Torba içindeki çözeltinin berraklığını ve içinde yabancı madde içermediğini kontrol ediniz.

Uygulama hazırlıkları:

1. Torbayı asınız.
2. Uygulama ucundaki “twist-off”u çeviriniz.

3. Uygulama setinin spaykını, uygulama ucuna sıkıca batırınız.
4. Çözeltinin set içinden geçirilerek hastaya uygulanması için setin kullanım talimatına uyulmalıdır.

Ek ilaç ekleme:

Dikkat: Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi, ürüne eklenecek tüm maddeler ürünle geçimli olmalıdır. Ürüne ekleme yapılacaksa, hastaya uygulamadan önce son karışımında geçimlilik kontrol edilmelidir.

Uygulama öncesi ilaç ekleme

1. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
2. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle torba içine eklenir.
3. Çözelti ve içine eklenen ilaç iyice karıştırılır. Potasyum klorür gibi yoğun ilaçlarda torbanın uygulama çıkışına, yukarı pozisyondayken hafifçe vurularak karışması sağlanır.

Dikkat: İçine ek ilaç uygulanmış torbalar saklanmamalıdır.

Uygulama sırasında ilaç ekleme

1. Setin klempı kapatılır.
2. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
3. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle ilaç uygulama ucundan uygulanır.
4. Çözelti askısından çıkarılır ve ters çevrilir.
5. Bu pozisyondayken torbanın uygulama çıkışı ve enjeksiyon girişine hafifçe vurularak çözelti ve ek ilacın karışması sağlanır.
6. Torbayı eski konumuna getirerek klemp açılır ve uygulamaya devam edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Osel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akbaba Köyü, Fener Cad. No: 52
34820 Beykoz/İstanbul
Tel: 0 (216) 320 45 50
Faks: 0 (216) 320 41 45

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

204/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.03.2004

Ruhsat yenileme tarihi: 30.06.2010

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ