

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XEMOL 20 mg/ml IM/IV/SC enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul (1 ml) 20 mg hiyosin-N-butilbromür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 6,20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Şeffaf cam ampul içerisinde steril, berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XEMOL, safra ve renal kolik dahil, akut gastro-intestinal, biliyer ve genito-üriner sistem spazmlarında ve gastro-duodenal endoskopi, radyoloji gibi tanıya ya da tedaviye yönelik girişimler sırasındaki spazmlarda kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinlerde ve 12 yaşından büyük adolesanlarda:

Günde birkaç kez intramüsküler, subkutan veya yavaş olarak intravenöz yoldan 1-2 ampul XEMOL (20-40 mg) uygulanabilir.

Günlük en yüksek doz olan 100 mg aşılmamalıdır.

Bebeklerde ve küçük çocuklarda:

Ağır vakalarda: Günde birkaç kez intramüsküler, subkutan ve yavaş olarak intravenöz yoldan vücut ağırlığının kg'ı başına 0,3-0,6 mg kullanılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde günlük en yüksek doz olan 100 mg aşılmaksızın günde birkaç kez uygulanabilir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda, günlük en yüksek doz olan vücut ağırlığının kg'ı başına 1,5 mg aşılmamalıdır.

Uygulama şekli:

XEMOL intramüsküler, subkutan ve yavaş intravenöz yoldan uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde günlük maksimum doz vücut ağırlığının kilogramı başına 1,5 mg'ı aşılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kullanımıyla ilişkili özel bir bilgi mevcut değildir. Klinik araştırmalara 65 yaş üstündeki gönüllüler de dahil edilmiştir. Bu yaş grubuna özel herhangi bir istenmeyen etki rapor edilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bileşiminde bulunan hiyosin-N-butilbromür veya diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren kişiler,
- Tedavi edilmemiş dar açılı glokom,
- İdrar retansiyonuna yol açan prostat hipertrofisi,
- Sindirim sistemindeki mekanik stenozlar veya paralitik ileus,
- Taşikardi,
- Megakolon,
- *Myastenia Gravis*,
- XEMOL, intramüsküler hematoma oluşma riski nedeniyle antikoagülan ilaç tedavisi gören hastalara intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır. Bu hastalarda XEMOL subkutan veya intravenöz yol kullanılabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Teşhis edilmemiş, dolayısıyla tedavi edilmemiş dar açılı glokomu olan hastalarda XEMOL gibi antikolinergik ilaçların kullanılması göz içi basıncının yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle, XEMOL enjeksiyonundan sonra gözlerinde ağrı, kızarıklık ve görme kaybı oluşan hastaların derhal bir göz hastalıkları uzmanına başvurmaları önerilir.

Parenteral XEMOL uygulamasından sonra, şok atakları gibi anafilaksi olguları gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonlara yol açan tüm ilaçlarda olduğu gibi, enjeksiyon yoluyla XEMOL uygulanan hastalar gözlem altında tutulmalıdırlar. Antikolinergiklerin terlemeyi düşürme olasılığından dolayı, XEMOL ateşli hastalara gözlem altında uygulanmalıdır.

Dar açılı glokom, intestinal veya üriner kanal obstrüksiyonu ve ayrıca tirotoksikoz, kalp yetmezliği ve kalp cerrahisi gibi taşiaritmi gelişme riski bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tür vakalarda XEMOL sadece tıbbi gözetim altında kullanılmalı ve gerekirse doz azaltılmalı ya da dozlar daha seyrek uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- XEMOL, trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler, kinidin, amantidin, bütirofenonlar, fenotiyazinler, dizopramid ve diğer antikolinergik (örn. tiotropium, ipratropium) ilaçların antikolinergik etkilerini artırır.
- Metoklopramid gibi dopamin antagonistleriyle beraber kullanıldığında her iki ilacın gastro-intestinal kanal üzerindeki etkileri azalır.
- XEMOL, beta-adrenergik ilaçların taşikardik etkilerini arttırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XEMOL’ün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Uzun deneyimler sonucunda gebelik sırasında zararlı etkiler olduğuna dair deliller gözlenmemiştir. XEMOL’ün gebelik sırasında kullanımı açısından özellikle gebeliğin ilk üç ayında, ilaç kullanımı ile ilgili genel uyarılar dikkate alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hiyosin-N-butilbromür emziren kadınlarda kullanılmasının güvenilir bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. XEMOL’ün laktasyon döneminde kullanılmasının güvenliliği kanıtlanmamıştır. XEMOL ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına etkisiyle ilişkili bilgi bulunmamaktadır. Bazı hastalarda yakını ve uzağı görmeye uyum sağlama (akomodasyon) bozukluğu meydana gelebilir. XEMOL tedavisi sırasında gözlerde akomodasyon güçlükleri ortaya çıkabildiğinden, görme normale dönene kadar hastalar araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olaylara sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır.

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.)

Sıralanan istenmeyen etkilerin birçoğu XEMOL'ün antikolinerjik etkilerine bağlanabilir. XEMOL'ün antikolinerjik yan etkileri genel olarak hafif şiddettedir ve kendiliğinden geçer.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ölümle sonuçlanan anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyonlar, dispne, deri reaksiyonları ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozuklukları

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Baş dönmesi

Bilinmiyor: Kan basıncında düşme, yüzde kızarma

Gastro-intestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Dishidrozis (özellikle el ve ayaklarda anormal terlemeyle ortaya çıkan bir deri hastalığı)

Seyrek: Deri kızarıklığı

Çok seyrek: Ekzantem tarzında alerjik reaksiyonlar

Böbrek ve idrar yolları hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu

XEMOL etkin maddesi hiyosin-N-butilbromürün, dördüncül amonyum türevi olan kimyasal yapısından dolayı merkezi sinir sistemine girişi beklenilmez. Hiyosin-N-butilbromür kan beyin bariyerinden kolaylıkla geçemez. Buna rağmen, bazı durumlarda psikiyatrik bozuklukların (örn. karışıklık) XEMOL verildikten sonra ortaya çıkabileceği göz ardı edilmemelidir.

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

Semptomlar

Doz aşımı durumunda antikolinerjik etkiler ortaya çıkabilir. İnsanlarda akut doz aşımına bağlı idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, ciltte kızarıklık, taşikardi, gastro-intestinal motilitenin inhibisyonu, geçici görme bozuklukları, ortostatik hipotansiyon ve Cheyne-Stokes solunumu görülebilir.

Tedavi

Gerekirse parasempatomimetik ilaçlar uygulanabilir. Glokom olgularında acilen bir oftamoloğa görünmek gerekir. Kardiyovasküler komplikasyonlar klasik tedavi prensiplerine uygun olarak tedavi edilmelidir. Solunum paralizi durumunda entübasyon, yapay solunum düşünülmelidir. İdrar retansiyonu durumunda sonda takılması gerekebilir. Bunun yanı sıra, gerektiğinde uygun destekleyici önlemler de alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: GİS Fonksiyonel hastalıklarında kullanılan ilaçlar-Belladona ve türevleri

ATC kodu: A03BB01

Hiyosin-N-butilbromür, gastro-intestinal, safra ve üriner sistem kanallarındaki düz kaslar üzerinde spazmolitik etki gösterir. Kuaterner amonyum içeren bir bileşik olan hiyosin-N-butilbromür, merkezi sinir sisteminde antikolinerjik yan etkilere yol açmaz. Periferik antikolinerjik etkileri viseral ganglionlardaki bloker etkisi ve antimuskarinik etkisine bağlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntramüsküler ve subkütan uygulamadan sonra kolayca emilmektedir.

Dağılım:

İntravenöz yoldan uygulandıktan sonra hiyosin-N-butilbromür hızla dokulara dağılır ($t_{1/2\alpha}=4$ dakika, $t_{1/2\beta}=29$ dakika). Dağılım hacmi (V_{ss}) 128 l’dir (yaklaşık 1,7 l/kg’a eşdeğerdir).

Hiyosin-N-butilbromür kan-beyin bariyerini geçemez ve plazma proteinlerine bağlanması düşüktür. Sıçanlarda en yüksek hiyosin-N-butilbromür konsantrasyonlarına gastro-intestinal kanalda, karaciğerde ve böbreklerde rastlanır.

Biyotransformasyon:

Terminal eliminasyon döneminin yarılanma süresi ($t_{1/2}$ gama) yaklaşık 5 saattir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben, total klirensi 1,2 l/dakikadır ve klerensin yaklaşık yarısı böbrekler yoluyla gerçekleşir. İdrarda bulunan temel metabolitleri, muskarinik reseptörlere oldukça zayıf olarak bağlanmış şekilde bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özellik göstermemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan deneylerinde teratojenik, kanserojen etki veya fertilité üzerine olumsuz herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Akut olarak hiyosin-N-butilbromürün toksisite indeksi düşüktür. Oral LD₅₀ değerleri farelerde 1000-3000 mg/kg, sıçanlarda 1040-3300 mg/kg ve köpeklerde 600 mg/kg olarak bulunmuştur. Toksik belirtiler arasında ataksi ve azalmış kas tonusu, ayrıca farelerde tremor ve konvülsiyonlar, köpeklerde midriyazis, mukoz membranlarda kuruluk ve taşikardi yer almaktadır. Solunum durmasından kaynaklanan ölümler 24 saat içinde gerçekleşmiştir. Hiyosin-N-butilbromürün intravenöz LD₅₀ değerleri farelerde 10-23 mg/kg, sıçanlarda 18 mg/kg'dır.

Dört hafta boyunca gerçekleştirilen tekrarlanan oral doz toksisitesi çalışmalarında sıçanlarda "hiç advers etki gözlenmeyen seviye (HAEGS)" 500 mg/kg doz seviyesi tolere edilmiştir= 2000 mg/kg dozda, viseral alanın parasempatik ganglionları üzerindeki etkiyle hiyosin-N-butilbromür, gastro-intestinal fonksiyonu paralyze ederek obstipasyona (bağırsak pasajının durması) neden olmuştur. 50 sıçandan 11'i ölmüştür. Hematoloji ve klinik biyokimya sonuçları, dozla ilişkili herhangi bir değişikliğe işaret etmemiştir.

26 hafta boyunca sıçanlar 200 mg/kg dozu tolere ederken, 250 ve 1000 mg/kg dozlarında gastro-intestinal fonksiyon baskılanmış ve ölüm gerçekleşmiştir.

4 haftalık bir çalışmada, 1 mg/kg'lık tekrarlayan intravenöz doz uygulaması sıçanlar tarafından iyi tolere edilmiştir. 3 mg/kg dozda, enjeksiyondan hemen sonra konvülsiyonlar ortaya çıkmıştır. 9 mg/kg doz uygulanan sıçanlar, solunum felci nedeniyle ölmüşlerdir.

5 hafta boyunca intravenöz yoldan 2x1, 2x3 ve 2x9 mg/kg dozlarıyla tedavi edilen köpeklerin hepsinde, doza bağımlı midriyazis gözlenmiş ve ayrıca 2x9 mg/kg dozunda ataksi, tükürük salgısında artış, kilo kaybı ve gıda alımında azalma gözlenmiştir.

Solüsyonlar lokal olarak iyi tolere edilmiştir.

Tekrarlayan kas içi (IM) enjeksiyondan sonra 10 mg/kg'lık doz sistematik olarak iyi tolere edilmiştir, ancak kontrol sıçanlarıyla karşılaştırıldığında enjeksiyon bölgesindeki kas

lezyonlarında belirgin artış gözlenmiştir. 60 ve 120 mg/kg dozlarda mortalite yüksek bulunmuştur ve lokal hasarlarda doza bağımlı artış oluşmuştur.

Hiyosin-N-butilbromür diyet içinde verilen 200mg/kg'a kadar oral dozlarda (sıçanlarda) Seg.II'de ve gavaj yoluyla 200 mg/kg'a kadar veya subkutan 50 mg/kg'a kadar (NZW-tavşanları) dozlarda embriyotoksik veya teratojenik bulunmamıştır. Oral yolla verilen 200mg/kg'a kadar olan dozlarda fertilité Seg.I'de bozulmamıştır.

Hiyosin-N-butilbromür supozitivar formülasyonu lokal olarak iyi tolere edilmiştir.

Lokal tolerabilite ile ilgili yapılan özel çalışmalarda, 28 gün boyunca 15 mg/kg dozda XEMOL'ün tekrarlayan kas içi (IM) enjeksiyonlarının uygulaması köpeklerde ve maymunlarda araştırılmıştır. Sadece köpeklerde, enjeksiyon bölgesinde küçük fokal nekrozlar gözlenmiştir. XEMOL, tavşan kulağındaki arterlerde ve venlerde iyi tolere edilmiştir. *In vitro* koşullarda, %2'lik XEMOL enjeksiyon solüsyonu, 0,1 ml insan kanı ile karıştırıldığında herhangi bir hemolitik etki göstermemiştir.

Hiyosin-N-butilbromür, Ames testinde, memeli V79 hücrelerinde *in vitro* gerçekleştiren gen mutasyonu incelemesinde (HPRT test) ve insan periferik lenfositlerinde *in vitro* gerçekleştiren kromozomal aberasyon testinde herhangi bir mutajenik potansiyel göstermemiştir.

In vivo koşullarda gerçekleştirilen herhangi bir karsinojenite çalışması mevcut değildir. Bununla birlikte, hiyosin-N-butilbromür, sıçanlarda yapılan 26 haftalık 2 ayrı oral uygulama çalışmasında, 1000 mg/kg'a varan dozlarda tümoral potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlikle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra XEMOL'ü kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz, XEMOL'ü kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz Tip I cam ampullere doldurulmuş ürün, 1 ml’lik 6 adet ampul içeren plastik taşıyıcı blister ile birlikte karton kutu içine ambalajlıdır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Menta Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Orta Mah. Üniversite Cad. No:35/1
Tuzla/İSTANBUL
Tel: 0 216 594 59 36
Faks 0 216 594 59 35
e-posta: info@mentapharma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2015/923

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ