

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENPAİN TRİO %0,15+%0,12+%0,05 oral sprey

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml'de;

| | |
|-------------------------|--------|
| Benzidamin HCl | 1,5 mg |
| Klorheksidin diglukonat | 1,2 mg |
| Setilpiridinyum klorür | 0,5 mg |

Her püskürtme 0.15 ml'dir ve 0.180 mg klorheksidin diglukonat, 0.225 mg benzidamin HCl ve 0.075 mg setilpiridinyum klorür içerir.

Yardımcı maddeler:

| | |
|------------------|----------------|
| Etil alkol (%96) | 0,09 mg/ml |
| Sorbitol (%70) | 0,13 mg/ml |
| Azorubin (E122) | 0,000018 mg/ml |

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral sprey

Temiz, berrak, pembe-kırmızı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Ağız ve boğaz mukozasında enflamasyon ve ağrıyla seyreden gingivit, stomatit, farenjit, tonsilit ve aftöz lezyonlarda,
- Ağız ve boğaz antisepsisi, hastanın yutma fonksiyonunun rahatlatılması ve diş eti rahatsızlıklarında semptom giderici olarak,
- Periodontal girişimlerden önce ve sonra,
- Radyoterapi ve kemoterapi sonrası veya diğer nedenlere bağlı mukozitlerde,
- Dental plakların önlenmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

BENPAİN TRİO, seyreltilmeden kullanılmalıdır. Kullanımdan sonra ağızdan atılmalıdır. Yetişkinlerde: BENPAİN TRİO bir defada 4 püskürtme, günde 2-3 kez tekrarlanarak kullanılır. Tedavi süresi ortalama 4-5 gündür. Bu süre içinde olumlu sonuç alınmadığı takdirde hekime danışılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılabilir.

Uygulama şekli:

1. Sprey başlığındaki valfi çevirin.
2. İlk kullanımda düzenli bir püskürtme elde edinceye kadar pompalama düğmesine birkaç kez basın.
3. Ağızınızı iyice açın ve sprej deliğini ağızınıza yaklaştırın.
4. İlacı püskürtmek için pompalama düğmesine süratle basın; bu işlemi 4 kez tekrarlayın.
5. Şişeyi kutusuna yerleştirip dik duracak şekilde saklayın.
6. Klorheksidinin sebep olduğu renklenmeyi en aza indirmek için önce dişleri fırçalamak uygundur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Benzidamin ve metabolitleri idrarla atıldığı için şiddetli renal bozukluğu olanlarda sistemik etki olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Benzidamin yüksek oranda karaciğerde metabolize olduğu için şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda sistemik etki olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

(6-12 yaş): Günde 2-3 kez tekrarlanarak bir defada 3 püskürtmedir.

Klinik çalışmaların yeterli sayıda olmaması nedeniyle 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Sürekli olarak 7 günden fazla kullanılmamalıdır.

Yanma ve batma hissi olursa sprej su ile seyretilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda özel kullanımı yoktur. Yetişkinlerdeki kullanılan doz önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

Gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Haricen kullanılır.
- Sulandırmadan kullanılır.
- Yalnızca ağız ve boğaz iç yüzeyinde kullanılır, gözler ve kulaklar ile temas ettirilmesinden kaçınılmalıdır.
- Ağız içinde, dil ve diş üzerinde geri dönüşümlü renk değişikliği yapabilir.
- Ağız ağız ve boğaz iç yüzeyinde geri dönüşümlü anestezi etki görülebilir.
- Klinik çalışmaların yeterli sayıda olmaması nedeniyle 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.
- Benzidamin ve metabolitleri idrarla atıldığı için şiddetli renal bozukluğu olanlarda sistemik etki olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

- Benzidamin yüksek oranda karaciğerde metabolize olduğu için şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda sistemik etki olasılığı göz önünde tutulmalıdır.
- BENPAİN TRİO, yutulmamalı ve tükürmek suretiyle ağızdan uzaklaştırılmalıdır.
- Boğaz ağrısı bakteriyel infeksiyonla oluşmuş veya infeksiyonla birlikte görülüyorsa BENPAİN TRİO kullanımına ilave olarak antibakteriyel tedavi düşünülebilir
- Bu tıbbi ürün her bir püskürtmede (0,15 ml) 13.5 mg kadar etil alkol içermektedir. Bu tıbbi ürün sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Bu tıbbi ürün azorubin (E122) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- BENPAİN TRİO'da bulunan klorheksidin tuzları yüksek konsantrasyonlarda katyonik ve noniyonik maddelerle kullanıldığında aktivitesi azalabilir.
- Karbonatlarla, bikarbonatlarla, boratlarla, benzoatlarla, fosfatlarla, sülfatlarla ve nitratlarla bir araya gelen klorheksidin tuzlarının çözeltileri %0,05'ten daha derişikse çözünürlüğü daha az tuzlar oluşturacağından çökelirler. Setrimid bu tuzların çözünürlüklerini arttırdığından setrimid ile kombine edildiğinde bu çökmeler olmaz.
- Klorheksidin tuzları sabun ve diğer anyonik bileşiklerle geçimsizdir.
- Setrimid ve lissapol NX gibi surfaktanlarla birleştiğinde çözünürlüğü artar.
- Brilliant yeşili, floressein sodyum, gümüş nitrat kloramfenikol, formaldehit, çinko sülfat ve bakır sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.
- Nişasta, kitre zımkı, arap zımkı, sodyum aljinat ve karboksi metilselülozla geçimsizdir. Aynı zamanda bu maddeler aktiviteyi de azaltır.
- Setrimid ve benzalkonyum klorürle geçimlidir. Bunlar klorheksidinin aktivitesini de arttırırlar. Setrimid sert sularla klorheksidin çökmesini önler. Klorheksidin diglukonat hariç klorheksidin ve tuzları alkolde suya göre daha iyi çözünür.
- Benzidamin HCl ve setilpiridinyum klorür ile ilgili etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BENPAİN TRİO'nun kontrasepsiyona herhangi bir etkisi yoktur, ancak alkol içerdiğinden çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

BENPAİN TRİO'nun gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir.

BENPAİN TRİO için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Benzidamin HCl ve klorheksidin diglukonatın insan ya da hayvan sütüyle atılıp atılmadığına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Setilpiridinyum klorür ile yeterli ön çalışma yoktur. Bu nedenle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. BENPAİN TRİO'nun emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

Üreme Yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

Klorheksidin diglukonat, benzidamin HCl ve setilpiridinyum klorürün üreme yeteneği üzerinde yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BENPAİN TRİO'nun araç ve makine kullanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre sınıflandırılmıştır.

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite ve anafilaksi

Endokrin sistem hastalıkları

Çok seyrek : Parotis bezinde geçici şişme

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek : Uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Ağızda geçici his azalması

Yaygın : Ağızda batma ve yanma hissi

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek : Laringospazm, bronkospazm

Bilinmiyor : Faringeal irritasyon, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Oral hissizlik, bulantı, kusma, öğürme

Bilinmiyor : Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek : İritasyona bağlı cilt reaksiyonları, döküntü ile birlikte görülen kaşıntı, ürtiker, fotodermatit, oral deskuamasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Tat almada değişiklik, dişlerde ve diğer oral yüzeylerde lekelenme, kalkulus (tatar) formasyonunda artış.

Diş lekelenmesi zararsızdır ve uygulamadan önce diş fırçalamayla en aza indirilebilir.

Çok seyrek : Lokal kuruluk, susuzluk, sızlama, ağızda serinlik hissi

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

10 kg ve daha hafif çocuklar 30 ml veya daha fazla BENPAİN TRİO'yu kazara içerlerse; konuşma yeteneğinde azalma, sendeleyerek yürüme gibi alkol intoksikasyonu belirtileri görülebilir. Semptomatik tedavi yapılmalıdır ve hasta bir süre izlenmelidir. Gerekğinde gastrik lavaj uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiseptik (topikal farengeal), topikal oral antiinflamatuvar
ATC kodu: A01AD11

Benzidamin HCl:

BENPAİN TRİO'da bulunan Benzidamin HCl sistemik ve topikal yolla kullanılabilen analjezik ve antiinflamatuvar bir ajandır. Analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini hücre membranını stabilize ederek, damar permeabilitesini azaltarak ve düşük konsantrasyonlarda, muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe etmeden gösterir. Böylece benzidamin; cerrahi, travmatik v.b. gibi sebeplerle yumuşak doku zedelenmesi sonucu meydana gelen akut (primer) inflamasyonun lokal mekanizmalarını etkileyerek antiinflamatuvar, antitrombotik etkisine bağlı olarak analjezik etki gösterir.

Klorheksidin diglukonat:

BENPAİN TRİO'nun diğer etken maddesi olan klorheksidin diglukonat hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere etki gösteren katyonik bir ajandır. En çok nötral veya hafif alkali pH'larda etkili olan klorheksidin; diş, plak ve oral mukozada bulunan bakteri hücresinin plazma zarını tahrip ederek hücre muhtevasını dağıtır ve yok olmasını sağlar. Klorheksidin diglukonat absorbe olduğu bu yerlerden 24 saat boyunca kademeli olarak salınır. Bu salınma bakteriostatik etkinin devamını sağlar. Klorheksidin diglukonat'ın antiplak etkisinden dolayı gerek poşların içindeki plaklara ve gerekse supragingival plaklara etkisi oldukça fazladır.

Setilpiridinyum klorür:

Setilpiridinyum klorür'ün aktivitesi çeşitli mekanizmalarla meydana gelir. Dehidrogenaz enzimini, glikoliz ve respirasyonda etkili olan enzimleri inhibe eder. Bunun yanında depolarizasyon ve çözünmede etkili enzim veya proteinlerin denaturasyonunu sağlar. Antiseptik etkinin gücü ilacın bakteri ile uzun süre teması sonucu en üst seviyeye ulaşır. Protenik sentezi durdurması sayesinde ribozomların fiksasyonunu sağlayarak antibakteriyel etkisini gösterir. Gram-pozitif bakterilere gram-negatiflere oranla daha etkilidir. Mikobakterilere karşı etkili değildir. Fungistatik ve virütik etkisi azdır. Antibakteriyel etkisi pH'ı yüksek olması ve ısıнын 37°C'lere ulaşmasıyla daha da artar. Uygulanan yüzeye baskı, etki mekanizmasına tesir etmemekle birlikte antibakteriyel ve bakteri arasında daha sıkı bir temas sağladığından dolayı etkilidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler**Emilim:**

Benzidamin HCl'in topikal uygulanmasını takiben, benzidamin iltihaplı oral mukoza tarafından emilir ve uygulama bölgesinde antiinflamatuvar ve lokal anestetik etkisini gösterir. Benzidaminin oral kullanımı sonrasında elde edilen plazma benzidamin seviyesi düşüktür ve fiilen alınan miktarla doğru orantılıdır.

Klorheksidin diglukonat topikal oral solüsyonun ağız spreyi olarak uygulanmasını takiben sistemik emilimi olmadığı görülmektedir. Tarif edildiği gibi kullanıldığında sprej dozunun %4'ü yutulur ve bir kısmı emilir. Yutulan klorheksidin dozunun %90'ı emilmez ve doğrudan feçes ile atılır.

Klorheksidin diglukonat %0,12 topikal oral solüsyonu ağız spreyi olarak uygulandığında ilacın yaklaşık %30'u ağız boşluğunda kalır. Klorheksidin diglukonat 24 saat boyunca kademeli olarak serbest bırakılır.

Setilpiridinyum klorürün digestif emilimi hızlıdır fakat topikal olarak uygulamada digestif emilim gerçekleşmez. Mukozadan emilim azdır.

Dağılım:

BENPAİN TRİO, lokal etkili bir ilaçtır. Bu nedenle tarife uygun kullanımda yutulmaması gerekir. Böylece sistemik emilim ve dağılım beklenmez. Ayrıca benzidaminin ve klorheksidin diglikonatın gastrointestinal mukozadan emilimi düşüktür.

Setilpiridinyum klorür; karaciğer, akciğer ve böbreklerde dağılır.

Biyotransformasyon:

Benzidamin genel olarak oksidasyon ve konjugasyon yolu ile metabolize olur. Klorheksidin diglukonatın emilimi minimal düzeyde olduğu için plazmada ölçülemez.

Eliminasyon:

Sistemik dolaşıma katılan benzidamin ve metabolitleri büyük oranda idrarla atılır.

Klorheksidin diglukonat vücutta birikmez ve sadece çok az miktarı metabolize olur. Yutulan klorheksidin diglukonatın yaklaşık %10'u, emilimi takiben böbrek yoluyla atılır; emilmeyen %90 ilaç feçes ile atılır.

Setilpiridinyum klorür böbrek ve karaciğerde elimine olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Benzidamin HCl'in diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara oranla proteinlere daha az bağlanması (%15-20) hücre seviyesindeki biyoyararlanımı artırır. Topikal uygulama sonucu iyi absorbe edilmesi ve oral dozdan ulaşılan doku konsantrasyonunun oral dozla sağlanandan çok az olması gibi özellikleri lokal antiinflamatuvar etkisini artırır, sistemik etki olasılığını en aza indirir.

Çalışmalar, ağız içindeki klorheksidin diglukonatın %30'unun oral kavitede kaldığını ve ağızdaki sıvılar içerisine yavaş yavaş salındığını göstermiştir. Bu çalışmalar topikal uygulama sonucu ulaşabildiği en yüksek plazma konsantrasyonunun %0.069 olduğunu ve bu konsantrasyona ulaşması için geçen zamanın 30 dk olduğunu ortaya koymuş ve aynı uygulamadan 12 saat sonra plazmada tespit edilmediğini göstermiştir.

Setilpiridinyum klorür için yeterli veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klorheksidin'in karsinojenik ve mutajenik etkisi ile üreme üzerine olan etkisini araştırmak için bazı hayvan çalışmaları yapılmıştır.

Klorheksidin diglukonatın oral LD₅₀'si erkek ve dişi sıçanlarda 3 mg/kg'dır. İnsanlarda klorheksidin diglukonatın oral LD₅₀'si yaklaşık 2 g/kg'dır.

Farede klorheksidin LD₅₀ 12 - 18 ml/kg'dır.

Klorheksidin uzun süreden beri kullanılan bir madde olup çok nadir olarak toksisite belirtisi bildirilmiştir. Bunların çoğu negatif olup, birkaç patolojik bulguya tanık olunmuştur.

Bu madde cilt penetrasyonu pratik olarak nontoksittir.

Klorheksidin'in %5'lik solüsyonları sıçan derisinde herhangi bir irritasyon oluşturmamış, %10'luk veya daha yüksek dilüsyonları sürekli uzatılan ve tekrar edilen insan derisinde ise dermatitis ve alerjik deri reaksiyonları görülmüştür. Yine yüksek dilüsyonları tavşanlarda göz irritasyonlarına sebep olmuştur.

Köpeklerde ve sıçanlarda uzun süreli yapılan besleme çalışmalarında negatif sonuçlar alınmıştır. Sıçanlarda 1 g/kg'lık dozda renal ve karaciğer harabiyeti oluşabileceği bildirilmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmaların bir kaçında ise salivasyon artışına rastlanmıştır.

Yine sıçanlarda yapılan iki yıllık çalışmalarda karsinogenite insidansı incelenmiş olup hiç birinde karsinojenik artış görülmemiştir.

Üreme üzerinde sıçanlarda bazı çalışmalar yapılmış olup 100 mg/kg/günden daha yüksek dozlarda fertilité üzerinde ve yine sıçanlarda 300 mg/kg/gün dozlarında fetüs üzerine zararlı etkiler gözlenmemiştir. Tavşanlarda ise bu doz 40 mg/kg/gün'dür.

Hamile kadınlarda ise tatmin edici çalışma bulunmadığından fetüse zararlı olabileceği düşünülmelidir.

İki memelilerde yapılan *in vivo* çalışmalarında mutagenez gözlenmemiştir.

Yine sıçanlarda 2 yıllık besleme şeklinde yapılan çalışmalarda karsinojenite insidansı incelenmiş hiçbir grupta karsinojenik cevap ve benign neoplazi artışı görülmemiştir.

Yalnızca bazı yaşlı sıçanlarda klorheksidinin degradasyonu P-kloraniline bağlı olarak mezenterik lenf düğümleri lezyonları bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etil alkol (%96)

Gliserin

Sorbitol (%70)

Polisorbat 80

Nane esansı

Mentol

Azorubin (E122)

Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Klorheksidin diglukonat çözeltisi alkol üzerine ilave edildiğinde çökebilir. Arap zımkı, sodyum alginat, sodyum karboksi metil selüloz gibi anyonik polielektrolitlerle, nişasta ve kitre zımkı ile geçimsizdir. Klorheksidin tuzları sabun ve diğer anyonik bileşiklerle geçimsizdir. Brillant yeşili, kloramfenikol, bakır sülfat, sodyum fluoressen, formaldehit, gümüş nitrat, çinko sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ml şişede ve kutuda piyasaya sunulur.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
İkitelli Osb Mahallesi YTÜ İkitelli Teknopark Sk.
YTÜ Teknopark Apt. No: 1/224
Başakşehir/İstanbul
Tel : (0212) 429 03 33/34
Faks: (0212) 429 03 32

8. RUHSAT NUMARASI

2022/489

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 12.08.2022

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ