

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENPAİN TRİO %0,15+%0,12+%0,05 gargara

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL’de

Etkin madde:

Benzidamin HCl	1,5 mg
Klorheksidin diğlukonat	1,2 mg
Setilpiridinyum klorür	0,5 mg

Yardımcı madde(ler):

Etil alkol (%96)	90 mg
Sorbitol (%70)	130 mg
Azorubin (E122)	0,018 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1.’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Gargara

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, günde iki kez (sabah ve akşam) dişleri fırçaladıktan sonra 30 saniye süre ile 10-15 mL (bir ölçü kabı) kadar alınarak ağız çalkalanır ve boğazda gargara yapılır. Tedavi süresi ortalama 4-5 gündür. Bu süre içinde olumlu sonuç alınmadığı takdirde hekime danışılmalıdır. Kullandıktan sonra 30 dakika süresince ağız su ile çalkalanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Dişleri fırçaladıktan sonra 30 saniye süre ile 10-15 mL (bir ölçü kabı) kadar alınarak ağız çalkalanır ve boğazda gargara yapılır. Sonra ağız içindeki kalan kısım dışarı atılır, yutulmaz.

Haricen ve sulandırılmadan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Benzidamin yüksek oranda karaciğerde metabolize olduğu ve idrar yolu ile atıldığı için şiddetli karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda sistemik etki olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Sürekli olarak 7 günden fazla kullanılmamalıdır.

Yanma ve batma hissi olursa gargara su ile seyreltilmelidir.

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 emzirmede kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Haricen kullanılır.
- Sulandırmadan kullanılır.
- Yalnızca ağız içinde kullanılır, gözler ve kulaklar ile temas ettirilmesinden kaçınılmalıdır.
- Ağız içinde, dil ve diş üzerinde geri dönüşümlü renk değişikliği yapabilir.
- Ağız içinde geri dönüşümlü anestezi etkisi 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 ölçekte (15 mL) 1.35 g etil alkol içermektedir. Yanlışlıkla içildiği takdirde; alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile ve emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için zararlı olabilir.
- 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 birleştğinde çözünürlüğü artar.
- Brilliant yeşili, floressein sodyum, gümüş nitrat kloramfenikol, formaldehit, çinko sülfat ve bakır sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.
- Niasta, kitre zımkı, arap zımkı, sodyum aljinat ve karboksi metil selülozla geçimsizdir. Aynı zamanda bu maddeler aktiviteyi de azaltır.
- Setrimid ve benzalkonyum klorürle geçimlidir. Bunlar klorheksidin'in aktivitesini de arttırırlar. Setrimid sert sularla klorheksidin çökmesini önler. Klorheksidin diglukonat hariç klorheksidin ve tuzları alkolde suya göre daha iyi çözünür.
- Benzidamin HCI ve setilpiridinyum klorür ile ilgili etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BENPAİN TRİO'nun kontrasepsiyona herhangi bir etkisi yoktur, ancak BENPAİN TRİO 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.

Tavşanlar ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda klorheksidin diglukonat'ın teratojen etkisi ya da fetus üzerinde zararlı bir etkisi saptanmamıştır. Gebe kadınlarda ise yeterli çalışma yapılmamıştır.

Laktasyon dönemi

Benzidamin HCI ve klorheksidin glukonatın 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 veya 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 seyrek : Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek : Laringospazm, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Oral hissizlik, bulantı, kusma, öğürme, gastrointestinal hastalıklar

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.

Seyrek : Periodontit maskelenmesi, yanma ve batma hissi

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 BENPAIN 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 grup: Topikal uygulama için antiseptik, antiinflamatuvar ajan.

ATC kodu: A01AB03 klorheksidin, A01AD02 benzidamin , R02AA06 setilpiridinyum

Benzidamin HCl:

BENPAIN 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:

BENPAIN TRİO'nun diğer etken maddesi olan Klorheksidin diglukonat hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere, maya, dermatofit mantarlar ve lipofilik virüslere 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. Proteinik sentezi durdurması sayesinde ribozomların fiksasyonunu sağlayarak antibakteriyel etkisini gösterir. Gram-pozitif bakterilere gram-negatiflere oranla daha etkilidir. Mykobakterilere karşı etkili değildir. Fungistatik ve anti-virütik etkisi azdır. Antibakteriyel etkisi pH'ı yüksek olması ve ısının 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

Genel 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 gargarası olarak uygulanmasını takiben sistemik emilimi olmadığı görülmektedir. Tarif edildiği gibi kullanıldığında gargara 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 gargarası 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. Setilpiridinyum klorür böbrek ve karaciğerde elimine olur.

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.

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 güvenlilik 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 glukonatın 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 ile pratik olarak nontoksittir.

Klorheksidin'in %5'lik solüsyonları sıçan derisinde herhangi bir iritasyon 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 iritasyonlarına 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 karsinogenite 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. Brilliant yeşili, kloramfenikol, bakır sülfat, sodyum fluoressein, formaldehit, gümüş nitrat, çinko sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

200 mL çözelti içeren pet şişede ve kutuda işaretli ölçü kabı ile birlikte piyasaya sunulur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine”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(LARI)

2022/490

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 12.08.2022
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ