KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

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)	90 mg/ml
Sorbitol (%70)	130 mg/ml
Azorubin (E122)	0,018 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. BENPAİN TRİO yutulmamalı ve tükürmek suretiyle ağızdan uzaklaştırılmalıdır.

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.

Aralıksız olarak 7 günden fazla kullanılmamalıdır.

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. Ağzınızı iyice açın ve sprey deliğini ağzınıza yaklaştırın.
4. İlacı püskürtmek için pompalama düğmesine süratle basın; bu işlemi 4 kez tekrarlayın.
5. BENPAİN TRİO yutulmamalı ve tükürmek suretiyle ağızdan uzaklaştırılmalıdır.
6. Şişeyi kutusuna yerleştirip dik duracak şekilde saklayın.
7. Klorheksidinin sebep olduğu renklenmeyi en aza indirgemek 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.
-6 yaş ve altında kullanılmamalıdır.
-6 yaş üzeri ve 12 yaş altı çocuklarda, doktor tarafından tavsiye edilmedikçe ürün kullanılmamalıdır.
-12 yaş ve üzerinde çocuklarda kullanılır.
Sürekli olarak 7 günden fazla kullanılmamalıdır.
Yanma ve batma hissi oluşursa sprey su ile seyreltilmelidir.

Geriyatrik 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.
6 yaş ve altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Haricen kullanılır.
- Aralıksız olarak 7 günden fazla kullanılmamalıdır.
- Seyreltilmeden kullanılmalıdır.
- **Yalnızca ağız içinde kullanılır, gözler ve kulaklar ile temastan kaçınılmalıdır.** Eğer göz ile temas ederse derhal bol su ile iyice yıkanmalıdır.
- Ağız içinde, dil ve diş üzerinde geri dönüşümlü renk değişikliği yapabilir.
- 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. Seyreltilmeden kullanılır.
- Boğaz ağrısı bakteriyel enfeksiyonla oluşmuş veya enfeksiyonla birlikte görülüyorsa BENPAİN TRİO kullanımına ilave olarak antibakteriyel tedavi düşünülebilir.
- Topikal preparatların kullanımı, özellikle uzun süreli kullanımda, hassasiyet oluşumuna neden olabilir. Böyle bir durumda, uygulamayı kesip ve uygun bir tedaviye başlamak gerekir.
- BENPAİN TRİO diş macunlarında bulunanlar gibi anyonik bileşiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Dolayısıyla bu ilaç, dişlerin fırçalanmasından hemen önce veya hemen sonra kullanılmamalıdır.
- Salisilatlara (örneğin asetilsalisilik asit ve salisilik asit) veya diğer NSAID'lere aşırı duyarlılığı olan hastalarda benzidamin kullanımı önerilmez.
- Bronşiyal astımı olan veya geçmişte bronşiyal astım atakları geçirmiş hastalarda bronkospazm görülebilir. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Bu ilaç her bir 1,8 ml'de %9'a eşdeğer 0,162 g alkol (etanol) içerir. Bu ilaçtaki 1,8 ml miktarı, 4,05 ml bira veya 1,62 ml şaraba eşdeğerdir. Bu ilaçtaki az miktarda alkolün fark edilir bir etkisi olmayacaktır.
- Bu ilaç her 0,6 ml'de 0,078 g sorbitol içerir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya früktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.
- Bu tıbbi ürün azorubin (E122) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.
- Bu ilaç, her 0,15 ml başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Benpain Trio diğer antiseptiklerle aynı anda kullanılmamalıdır.

<u>Klorheksidin</u>

- Klorheksidin tuzları sabun ve diğer anyonik bileşiklerle geçimsizdir.

- Klorheksidin tuzları katyonik ve noniyonik yüzey aktif maddelerle geçimlidir, ancak yüksek konsantrasyonlarda beraber kullanıldıklarında misellerin bağlanmasıyla klorheksidinin aktivitesi azalabilir.
- Setrimid ve lissapol NX gibi sürfaktanlarla ise çözünürlükleri artırılabilir.
- Arap zamkı, sodyum alginat, sodyum karboksi metil selüloz gibi anyonik polielektrolitlerle, nişasta ve kitre zamkı ile geçimsizdir, aynı zamanda bu maddelerle etkileri de azalır.
- Brillant green, kloramfenikol, bakır sülfat, floressein sodyum, formaldehit, gümüş nitrat, çinko sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.
- Sert sularla seyreltildiğinde Ca+2 ve Mg+2 katyonları ile etkileştiğinden çözünmeyen tuzlar halinde çökebilir.
- Benzoat, bikarbonat, karbonat, borat, nitrat, fosfat ve sülfatlarla bir araya gelen klorheksidin tuzlarının %0,05'ten daha derişik çözeltileri, daha düşük çözünürlükte tuzlar oluşturacağı için çökelme meydana gelir.
- Klorheksidin glukonat, setrimid ve benzalkonyum klorürle geçimlidir. Bunlar bakterisid etkisini sinerjik olarak arttırırlar. Setrimid, sert sularla klorheksidinin çökmesini önler.
- Klorheksidin ve diğer tuzları klorheksidin glukonata göre alkolde suda olduğundan daha iyi çözünür.

Benzidamin
- Benzidamin HCI ile ilgili etkileşim bildirilmemiştir.

Setilpiridinyum
- BENPAİN TRİO sütle birlikte alınmamalıdır; çünkü süt, setilpiridinyum klorürün antimikrobiyal etkinliğini azaltabilir.

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)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

BENPAİN TRİO'nun içeriğindeki alkol nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda 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 HCI 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
Klorheksidin glukonat ile üreme ve fertilite üzerinde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda fertilite üzerinde, yine sıçan ve tavşanlarda fetüs üzerinde zararlı etki görülmemiştir.
Benzidamin tedavisinin insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
BENPAİN TRİO'nun araç ve makine kullanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek : Hipersensitivite
Bilinmiyor : Alerjik reaksiyonlar ve anaflaksi

Endokrin hastalıkları
Çok seyrek : Parotis bezinde geçici şişme

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
Seyrek : Bronkospazm
Çok seyrek : Laringospazm

Bilinmiyor : Faringeal iritasyon, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın : Bulantı, kusma, öğürme
Çok seyrek : Ağız mukozasında tahriş
Bilinmiyor : Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek : Işığa duyarlılık, ürtiker
Çok seyrek : İritasyona bağlı cilt reaksiyonları, döküntü ile birlikte görülen kaşıntı, kurdeşen, fotodermatit (ışığa bağlı deride reaksiyon gelişmesi), kepeklenme, soyulma, oral deskuamasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın : Tat almada değişiklik, dişlerde ve diğer oral yüzeylerde lekelenme (diş lekelenmesi zararsızdır ve uygulamadan önce diş fırçalamayla en aza indirilebilir), diş taşı oluşumunda artış
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

Benzidamin doz aşımının toksik belirtileri arasında eksitasyon, konvülsiyon, terleme, ataksi, titreme ve kusma bulunur. Spesifik bir antidot bulunmadığından, akut benzidamin zehirlenmesinin tedavisi tamamen semptomatik olmaktadır.
Yüksek miktarda setilpiridinyum klorürün yutulmasından kaynaklanan belirti ve semptomlar arasında mide bulantısı, kusma, nefes darlığı, siyanoz, solunum kaslarının felci sonucu asfiksi, MSS depresyonu, hipotansiyon ve koma bulunur. İnsanlarda öldürücü doz yaklaşık 1-3 gramdır. Setilpiridinyum doz aşımının tedavisi de semptomatiktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Antiseptik (topikal farengeal), topikal oral antiinflamatuvar
ATC kodu: A01AD11

Benzidamin, yapı olarak steroid grubuyla ilişkili olmayan bir anti-inflamatuvar analjezik ajandır. Benzidamin, baz oluşu açısından diğer non-steroid anti-inflamatuvar ajanlardan farklıdır.

Diğer non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar gibi benzidamin prostaglandin biyosentezini inhibe eder. Fakat, bu özelliği tam olarak açıklanmamıştır. Etki mekanizmasında hücre membranı üzerindeki stabilize edici etkisi de vardır.

Topikal tedavide kullanılan konsantrasyonlarda benzidamin, lokal anestezik etki göstermektedir.

Benzidamin, çoğunlukla orofaringeal boşluk rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılır.

Klorheksidin, bir biguanid antiseptiktir ve genel oral hijyene ara verildiği zaman plak ve gingivit gelişimini azaltmada önemli rol oynar.
Diş minesi hidroksiapatiti, diş yüzeyi, bakteri ve tükürük proteinleri içeren oral yapılara güçlü afinitesi vardır.

Klorheksidin, dental plak depozisyonunu ve beraberinde gingivada kırmızılık, şişlik veya kanamayla karakterize gingiviti azaltır. Aft ülserlerinin oluşma sıklığını azaltır ve periodontal cerrahi sonrasında iyileşme oranını artırır.

İlacın normal topikal uygulanmasından sonra klorheksidin uzatılmış bakteriyostatik etkisinin arkasından bakterisid etki gösterir. Klorheksidin, gram (+), gram (-) bakteriler, maya ve bazı mantar ve virüsler gibi mikroorganizmaların çoğuna etkilidir. Klorheksidin, geciktirilmiş yüzey etkisiyle bakteriyel üremeyi geciktirir. Mikrobiyal hücre duvarlarından absorbe olur ve membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur.

Setilpiridinyum klorür, kuaterner amonyum tuzları grubuna ait bir katyonik dezenfektandır.
Setil pirindiyum klorür, gram-pozitif bakterilere karşı etkili ve gram-negatif bakterilere karşı daha az etkilidir, bu nedenle antiseptik ve bakterisidal etkiye sahiptir. Setilpiridinyum klorür ayrıca mayalar üzerinde antifungal özelliklere de sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
İki aktif bileşen setilpiridinyum ve benzidamin'den sadece benzidamin emilir. Bu nedenle setilpiridinyum, benzidamin ile sistemik düzeyde farmakokinetik etkileşimlere yol açmaz.

Benzidamin HCl'in topikal uygulanmasını takiben, benzidamin iltihaplı oral mukoza tarafından emilir ve uygulama bölgesinde antiinflamatuar 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 çözeltinin ağız spreyi olarak uygulanmasını takiben sistemik emilimi olmadığı görülmektedir. Tarif edildiği gibi kullanıldığında sprey 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 çözeltisi ağız spreyi olarak uygulandığında ilacın yaklaşık %30'u ağız boşluğunda kalır. Klorheksidin diglukonat 24 saat boyunca kademeli olarak serbest bırakılır.

Dağılım:
Uygulanan klorheksidin glukonatın yaklaşık %30'u oral kavitede kalır ve 24 saat boyunca oral sıvılara yavaşça salınır. Bu şekilde sistemik emilim ve dağılım beklenmez. Ayrıca benzidaminin ve klorheksidin diglikonatın gastrointestinal mukozadan emilimi düşüktür.

Benzidaminin dağılım hacmi tüm lokal oral farmasötik formlarda benzerdir.

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

Eliminasyon:
Benzidamin ve metabolitleri 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:
Mevcut bilgi yoktur.
Sistemik olarak kullanılmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Benzidaminin akut çalışmalarda letal dozu tedavi dozunun çok üzerindedir. İnsanda terapötik doz 0.7- 1.0 mg/kg'dır. Farelerde LD50 değerleri (mg/kg) 33 i.v; 110 i.p; 218 s.c.ve 515 p.o; sıçanlarda 100 i.p ve 1050 p.o. olarak belirlenmiştir.

Klorheksidin glukonatın oral LD50'si erkek ve dişi sıçanlarda 3 mg/kg'ı, erkek farelerde 2,5 mg/kg'ı, dişi farelerde 2,6 mg/kg'ı aşar; IV LD50'si erkek sıçanlarda 21 mg/kg, dişi sıçanlarda 23 mg/kg, erkek farelerde 25 mg/kg, dişi farelerde 24 mg/kg'dır; subkutan LD50'si ise erkek ve dişi sıçanlarda 1 g/kg'dan, erkek farelerde 637 mg/kg'dan, dişi farelerde 632 mg/kg'dan fazladır. İnsanlarda klorheksidin oral LD50'si yaklaşık 2 kg/kg'dır.

Benzidaminhidroklorür ve setilpiridinyum klorür kombinasyonu için, klinik öncesi güvenlilik verileri geleneksel farmakolojik güvenlilik, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları insanlarda özel bir risk olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etil alkol (%96)
Gliserin
Sorbitol (%70)
Polisorbat 80
Nane esansı
Mentol
Azorubin (E122)
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Klorheksidin tuzları sabun ve diğer anyonik bileşiklerle, arap zamkı, sodyum alginat, sodyum karboksi metil selüloz gibi anyonik polielektrolitlerle, nişasta ve kitre zamkı ile, brilliant green, kloramfenikol, bakır sülfat, fluoressein sodyum, formaldehit, gümüş nitrat, çinko sülfat gibi maddelerle geçimsizdir.
Setilpiridinyum klorür sabunlar ve diğer anyonik yüzey aktif maddelerle 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Avixa İlaç San. ve Tic. A.Ş.
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