

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENİCAL® şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Dekstrometorfan hidrobromür.....10 mg
Psödoefedrin hidroklorür.....20 mg
Klorfeniramin maleat.....2 mg

Yardımcı maddeler: Sorbitol %70 (E 420).....2500 mg
Sakkarin sodyum..... 1 mg
Sodyum benzoat.....12.50 mg
Sodyum sitrat.....pH' yı 6'ya ayarlamaya
yeterli kadar

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak ile opalesan arası sıvı, rengi renksiz ile kırmızımsı veya kahverengimsi arasında, meyve ve karamel kokulu.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Boğaz ve bronşlarda tahriş, iritasyon, alerjik nedenler ile oluşabilen gece ve gündüz öksürüklerinin semptomatik tedavisinde kullanılır. Solunum yolları mukozasının dekonjesyonunu sağlar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

12 yaş ve üzerindeki hastalarda, günde 3-4 kez 1-2 ölçek (5-10 ml) (1 ölçek=5 ml) kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Böbrek fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Karaciğer fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

60 yaşın üzerindeki hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.3 Kontrendikasyonlar

BENİCAL;

- İçeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti,
- Ağır koroner arter hastalığı,
- Epilepsi,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH),
- Bronşiyal astım,
- Solunum yetmezliği ve solunum depresyonu,
- Pnömoni,
- Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh kategorisi >9) /akut hepatit,
- Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Ağır hipertoni,
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği herhangi bir hastalık durumunda,
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (BENİCAL kullanımından önceki 14 gün içinde AMOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Diğer semptomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokörlerle birlikte kullanım,
- Miksiyon sonrası mesanede bir miktar idrarın kaldığı, prostat adenomu
- Mesane boyunda obstrüksiyon,
- Stenoz yapan peptik ülser,
- Diabetes mellitus olanlarda,
- Piloroduodenal obstrüksiyon,

- Hipertiroidizmi olanlarda,
- Glokomu olanlarda,
- Feokromositoma hastalarında,
- 12 yaşının altındaki çocuklarda,
- Herediter yapısal hiperbilirubinemisi (Morbus Moulengracht) olan kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sigara içme, astım ve amfizem ile birlikte ortaya çıkan ve uzun süre devam eden kronik öksürüklerde doktor denetimi olmadan kullanılmamalıdır.

Fizyolojik ilaç bağımlılığı yaratabileceği ve Merkezi Sinir Sisteminde (MSS'de) istenmeyen etkilere sebebiyet verebileceğinden önerilen dozdan daha fazla veya daha uzun süre kullanılmamalıdır.

60 yaş üzerindeki hastalarda, hipertansiyonu, hipertiroizmi, diabetes mellitusu, kardiyovasküler hastalığı, iskemik kalp hastalığı, aritmisi, glokomu, böbrek yetmezliği veya prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanılması durumunda 5 günden daha uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır.

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber, BENİCAL hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda BENİCAL'in kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya *Torsades de Pointes* hastalığı bulunanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekebileceğinden doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

Psödoefedrin hidroklorür, klorfeniramin maleat ve dekstrometorfan hidrobromür içeren diğer ilaçların BENİCAL ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefalopati (PRES)/geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı baş ağrısı, bulantı kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.

Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.

Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Perhiz durumlarında kullanılmamalıdır.

Psikoz durumlarında kullanılmamalıdır.

Ameliyat durumunda tedavinin birkaç gün önceden durdurulması önerilir. Halojenli anestetiklerin kullanılması, hipertansif kriz riskini attırır.

Karaciğer enzim aktivitelerindeki belirli genetik varyasyonlar dekstrometorfan metabolizmasını bozabileceği ve bu hastalarda dekstrometorfan ekskresyonu azalabileceğinden, günlük dozun azaltılması gerekebilir.

BENİCAL, sorbitol içerdiğinden, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Alkol ya da greyfurt suyu ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Psödoefedrin

BENİCAL MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (bkz Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı BENİCAL, bretilyum, betanidin, guanetidin debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozidler distrimi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Dekstrometorfan

Kodeinin aksine, dekstrometorfan narkotik etkisi bulunmayan bir öksürük gidericidir ve SSS üzerinde hiçbir uyarıcı etki oluşturmaz.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

MAO inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artıştan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir.

(İlaç örnekleri: Klorjilin, iproniazid, izokarboksazid, linezolid, moklobemid, nialamid, parjilin, fenelzin, prokarbazin, rasajilin, selejilin, toloksaton, tranilsipromin).

MAO inhibitörleri ile tedavi gören kişilerde BENİCAL kullanımı için ilaç kesildikten sonra en az 7 ile 14 gün geçmesi gerekir.

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

SSRI'lerle eş zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artıştan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir (ilaç örnekleri: Paroksetin, fluoksetin, sertralin, sibutramin).

CYP2D6 inhibitörleri

Dekstrometorfan ve CYP2D6'yı inhibe ettiği bilinen ilaçların birlikte uygulanması, yüksek dekstrometorfan konsantrasyonlarına neden olabilir (İnhibitör olduğu bilinen ilaç örnekleri: kinidin, paroksitin, haloperidol, paroksetin, kinidin, fluoksetin).

Mukolitik ajan

Asetilsistein veya guaifenesin gibi mukolitik ajanlarla eş zamanlı uygulama, salgı azalmasına neden olabilir.

SSS depresanları (ör. hipnotikler, sedatifler, sakinleştiriciler, anti-anksiyolitik ajanlar)

Dekstrometorfanla birlikte kullanıldığında bu ajanların etkileri artabilir.

İlaç-Gıda Etkileşimi

Greyfurt Suyu

Greyfurt suyu tüketimi dekstrometorfanın biyoyararlanımını, absorpsiyonunu ve atılmasını artırabilir. Kişinin metabolik fenotipindeki farklılıklar bu etkileşimin kapsamını etkiler.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin, santral sinir sistemine etkili ilaçların (sempatomimetikler, antidepresanlar) etkilerini arttırabilirler.

Alkol, barbitüratlar, hipnotikler, opioid analjezikler, anksiyolitikler ve antipsikotikler gibi santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini arttırabilirler.

Klorfeniramin, fenitoin metabolizmasını inhibe eder, bu nedenle toksisitesine neden olabilir.

Antihistaminikler derideki histamin yanıtını baskılayabileceği için alerji testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İlaç kullanıldığı sürece gebelikten korunmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Gebelik dönemi

BENİCAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Bu koşullarda ilaç, ancak sağlayacağı yararın fetus üzerindeki olası riskten daha ön planda olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Psödoefedrin anne sütüne geçer. Ancak, emen çocuk için sakıncaları bilinmemektedir. Dekstrometorfan ve metaboliti olan dekstorfan anne sütüne çok az miktarda geçer. Ancak, emzirme döneminde BENİCAL kullanılması önerilmez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi, uyku hali, yorgunluk, distoni ve görsel halüsinasyonlara sebebiyet verebileceğinden BENİCAL kullanırken araç ve makine kullanılmamalı, dikkat gerektiren, tehlikeli işleri yapmaktan kaçınılmalıdır. Eş zamanlı olarak alkol tüketilmemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Spontan olarak rapor edilen vaka hacmi, gerçek sıklık bilgisini doğru bir şekilde temsil etmemektedir. 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.)

Psödoefedrin:

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Tiroid bezinin aktivesinde hafif artış, hepatik enzim artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Yorgunluk, telaş hali, ajitasyon (huzursuzluk)

Seyrek: Halusinasyon (özellikle çocuklarda), paranoid delüsyon, huzursuzluk, eksitabilite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk, midriyasis, kas zayıflığı ve tremorları, uyku bozuklukları

Bilinmiyor: İritabilite, anksiyete, baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Taşikardi, diğer kardiyak disritmiler, prekordiyal ağrı, palpasyonlar, ventrikül aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Kan basıncı artışı*

*Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, mide sorunları, ağız kuruluğu, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit*

* Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı faktör olabilir.)

Dekstrometorfan:

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İlgili laboratuvar ve klinik görünüm ile belirginleşen hipersensitivite ve anafilaktik reaksiyon; astım sendromu, potansiyel olarak cildi, solunum yollarını, gastrointestinal kanalı ve kardiyovasküler sistemi hafif ila orta düzeyde etkileyen reaksiyonlar dahil döküntü, ürtiker, ödem, prurit ve kardiy-respiratuvar distressi içerir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Sinirlilik, uykusuzluk, anksiyete. Önerildiği gibi kullanıldığında görsel halüsinasyon ve konfüzyon meydana gelebilir. Aşırı doz kullanımda çok daha belirgin advers etkiler görülür.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Uyuşukluk, sersemlik

Bilinmiyor: Sinirlilik, baş dönmesi, uyku basması, yorgunluk, distoni

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı, kusma, abdominal rahatsızlık, kabızlık, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Burunda kuruluk, döküntü, ürtiker, prurit, eritem, alerjik dermatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar yapmada zorluk (daha çok prostat hipertrofinde)

Klorfeniramin maleat:**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anemi, hemolitik anemi, methemoglobinemi, trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, kâbuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş dönmesi, iritabilite, konsantre olamama

Bilinmiyor: Baş ağrısı, sedasyon, çocuklarda paradoksikal eksitasyon, yaşlılarda konfüzyonal psikoz

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, palpitasyon, aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Bronşial sekresyonda kalınlaşma

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, diyare

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Sarılık dahil hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, ekfoliyatif dermatit dahil alerjik reaksiyonlar, fotosensitivite, deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas seğirmesi ve inkoordinasyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Halsizlik, göğüs sıkışması

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

Klorfeniramin maleat

Semptomlar: Belirtiler aşırı doz alınımından sonra birkaç saat içinde ortaya çıkar. Sedasyon, SSS paradoksal stimülasyonu, toksik psikoz, nöbet, apne, konvülsiyonlar, antikolinergik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmi dahil kardiyovasküler kolaps

Tedavi: Klorfeniramin maleatın aşırı dozu genellikle antihistaminik/antikolinergik ilaçların aşırı doz alımı gibi tedavi edilir. Gastrik lavaj veya ipeka şurubuyla emezis yoluyla tedaviye başlanmalıdır. Ardından aktif kömür ve katartikler uygulanarak absorpsiyonu azaltılır. Diğer semptomatik ve destekleyici önlemler kalp, solunum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve sıvı-elektrolit dengesine göre özel dikkatle uygulanmalıdır.

Hipotansiyon ve aritmiler tedavi edilmelidir. SSS konvülsiyonları IV diazepam ile tedavi edilebilir. Ciddi durumlarda hemoperfüzyon kullanılabilir.

Psödoefedrin

Semptomlar: Psödoefedrin doz aşımında ekzitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Tedavi: Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için diürezis veya diyaliz yapılabilir.

Dekstrometorfan

Akut aşırı doz/endikasyon dışı kullanım

Dekstrometorfan doz aşımı yan etkiler bölümünde liste halinde sunulana benzer etkilere neden olabilir. Çok fazla aşırı dozu takiben ek semptom olarak ekzitasyon, zihinsel karışıklık, yorgunluk, sinirlilik ve huzursuzluk, sersemlik, ataksi, distoni, halüsinasyonlar, psikoz ve solunum baskılanması görülebilir.

Aşırı dozda dekstrometorfan kullanan hastalar alımdan birkaç saat sonra hantal, hiperkinetik ve ataksik olabilir. Kusma, uyuşukluk, baş dönmesi, bulanık görme, midriyazis, miyozis, nistagmus, görsel ve işitsel halüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Daha sonra trunkal ataksiyle birlikte sabit duramama ve dengesiz yürüme gözlenir. Şiddetli vakalarda, özellikle beraberinde yüksek dozlarda alkol alınırsa derin nefes alamama, idrar retansiyonu, stupor veya koma meydana gelebilir.

Kronik aşırı doz/endikasyon dışı kullanım

Yüksek dozlarda, dekstrometorfanın kronik doz aşımına/suistimale yol açabilecek öforik etkileri vardır. Ajitasyon, vertigo, solunum depresyonu, hipertansiyon, taşikardi, kas sertliği, ataksi gibi çeşitli advers reaksiyonlar ile halüsinasyon ve bilinç değişikliği gibi psikotik durumlar bildirilmiştir.

Yoksunluk semptomları

Klinik çalışmalar dekstrometorfanın, kısa bir süre yüksek deneysel dozlarda kullanıldığında dahi fiziksel bağımlılık ya da tolerans artışına bağlı gelişen etki kaybı yaratmadığını veya yoksunluk semptomlarına neden olmadığını doğrulamaktadır. Ancak günlük, uzun süreli kullanımla tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Dekstrometorfan için hafif yoksunluk semptomları belgelenmiştir ve bunlar arasında huzursuzluk, kas veya kemik ağrıları, insomnia, diyare, kusma ve soğuk basması yer almaktadır.

Tedavi: Özel bir dekstrometorfan antagonisti olarak nalokson çocuklarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer öksürük ve soğuk algınlığı preparatları

ATC-Kodu: R05X

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan hidrobromür, opioid olmayan, öksürüğü santral sinir sistemindeki etkisiyle baskı altına alan (antitussif) ilaçlardır. Beyin sapındaki medulla oblongata bölgesindeki öksürük merkezi üzerindeki santral etkisiyle öksürük refleksi baskılar. Antitussif etki gücü kodeininkine eşit veya daha fazladır ve biraz daha uzun sürer.

Etki mekanizmasını medulla oblongatada bulunan üzerindeki öksürük merkezi üzerinde gösterir ve etkisi öksürük refleksinin, santral sinir sistemi reseptörlerinin duyarlılık eşiğini artırarak inhibisyonu şeklindedir. 10-20 mg'lık tek bir oral dekstrometorfan dozu 1 saat içinde antitussif etkisini gösterir ve etkisi en az 4 saat sürer.

Psödoefedrin

Doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktivite gösteren bir üst solunum yolu dekonjestanıdır. Efedrinin steroizomeridir, benzer etki göstermesine rağmen santral sinir sistemi üzerindeki etkileri ve vazopressör yan etkileri önemli ölçüde azdır. Psödoefedrin, 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır. Solunum yolu mukozası üzerindeki alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yoluyla dekonjestan etki gösterir. Bronkospazmların rahatlatılmasını, bronş mukozasının dekonjestiyonunu sağlar, solunum yollarında oluşan hiperemi, ödem ve nazal konjesyonu azaltır. Ayrıca, sinus sekresyonunun drenajı artabilir ve üstaki borusundaki tıkanıklığı giderebilir.

Klorfeniramin

Öksürük ve soğuk algınlığının semptomatik tedavisine yönelik kullanılan ilaçlarda sıkça kullanılan bir antihistaminiktir. H₁ reseptörlerine bağlanarak histaminin etkisini antagonize eder. Kılcal damarlardaki geçirgenliği azaltarak burun akıntısı, akırma, gözde sulanma ve kaşıntı gibi belirtileri giderir. Sorbitol ile tatlandırılmıştır. Diş çürümelerine neden olmaz ve diyabetliler için uygundur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dekstrometorfan

Emilim:

Dekstrometorfan metabolizmasındaki bireysel farklılıklar nedeniyle, farmakokinetik değerleri oldukça değişkendir. 20 mg dekstrometorfan dozunun alınmasını takiben sağlıklı gönüllülerde, uygulamadan 2,5 saat sonra Cmaks litrede <1 mikrogramdan 8 mikrograma değişkenlik göstermiştir.

Biotransformasyonu çok hızlı gerçekleşir. Terapötik dozların oral kullanımı sonrasında metabolize olmamış ilacın plazma konsantrasyonu çok düşük seyrettiğinden (<0.01 mikrogram/ml), ilacın yarılanma-ömrü tam olarak ölçülemez. Levometorfana metabolizması söz konusu değildir. Ana metabolit olan dekstrometorfan, 15 dakika içinde kanda saptanabilir ve 1-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Dağılım:

Dokulardaki dağılımı hızlıdır. Plasenta engelinden geçer.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon: dekstrometorfan oral alımı takiben karaciğerde hızlı ve geniş ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Ana metabolitler, dekstrorfan ve dekstrorfanın glukuronat ve sülfat ester formlarıdır. İnsan gönüllülerde genetik olarak kontrol edilen o-demetilasyon dekstrometorfan farmakokinetiğinin başlıca determinantıdır. Bu oksidasyon sürecinin farklı fenotipleri vardır ve bu denekler arasında oldukça değişken bir farmakokinetiğe yol açar. Dekstrorfan başlıca metabolit olup antitussif etkisi de vardır. Bunun dışında idrarda üç metoksimorfinan ve üç hidrokسيمorfinan saptanır.

Eliminasyon:

Metabolize olmayan dekstrometorfan, üç demetillenmiş morfinan metabolitiyle beraber: dekstrorfan (3-hidroksi-N-metilmorfinan olarak da bilinir.), 3-hidroksimorfinan ve 3-metoksimorfinan idrardaki konjugasyon ürünleri olarak bilinir. Değişmemiş ilaç ve antitussif özelliğe sahip metabolitler idrarla vücuttan atılır. Yaklaşık 6.5 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüne sahip dekstrometorfan ve metabolitlerinin %85'inden fazlası idrarla atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Psödoefedrin

Emilim:

Oral uygulama sonrasında barsaktan emilimi hızlı ve tamdır.

Dağılım:

Hem kan-beyin hem de plasenta engellerinden geçmektedir. Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (Vd/F) yaklaşık 2.8 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde hemen hemen hiç biotransformasyona uğramaz. Özellikle de monoaminooksidaz tarafından metabolizması söz konusu değildir. Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5.5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür

Eliminasyon:

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7.5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13sa-1'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'ına bağlıdır. Düşük idrar pH'ında, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akış hızı ilacın klerensini etkilemez.

Yüksek pH'da (>7.0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tübülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 5.6-6.0'lık bir idrar pH'sında 5-8 saat olarak ölçülürken, pH 8.0'da 9-15 saat olarak bulunmuştur.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaren psödoefedrin C_{maks} değeri 1,5 katı artmıştır. T_{maks} değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 katı artmıştır.

Karaciğer yetmezliği

Hepatik yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış hiçbir spesifik çalışma yoktur.

Yaşlı hastalarda

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben psödoefedrin için görülen $T_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmuştur. Görünen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmuştur ve Vd/F değişmemiştir. Psödoefedrin ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

Klorfeniramin maleat

Emilim:

Gastrointestinal kanaldan emilim oldukça yavaştır. Oral yoldan alındığında doruk plazma konsantrasyonuna 2.5 ila 6 saat arasında ulaşır. Biyoyararlanımı düşüktür, %25 ile 50 arasında olduğu bildirilmiştir.

Dağılım:

Kan dolaşımındaki klorfeniraminin %70'i plazma proteinlerine bağlanır. Klorfeniramin vücutta, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, geniş oranda dağılır.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde belirgin bir ilk geçiş etkisine maruz kalır. Büyük ölçüde desmetil- ve didesmetilklorfeniramin'e metabolize olur. Klorfeniramin yüksek oranda metabolize edilir.

Eliminasyon:

Değişmeyen ilaç ve metabolitleri esasen idrar yolu ile atılır. Klorfeniraminin farmakokinetiğinde belirgin bireysel farklılıklar bulunmaktadır; yarılanma ömrü 2-43 saat arasında bildirilmiştir. Klorfenamin maleat vücutta, yüksek oranda biyotransformasyon geçirir ve değişmeyen ilaç ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır. Feçeste eser miktarda bulunmuştur.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Psödoefedrin hidroklorür

Naproksen sodyum kombinasyonu ile birlikte test edildiğinde, psödoefedrin hidroklorür Ames testinde gen mutasyonunu indüklememiştir.

Segment II gelişimsel toksisite çalışmasında psödoefedrin hidroklorür, naproksen sodyum ile birlikte veya naproksen sodyum olmaksızın gebe dişi sıçanlara gebeliğin 17. gününe kadar oral olarak uygulanmıştır. Tek başına 19,2 mg/kg/gün dozunda psödoefedrin hidroklorür herhangi bir maternal toksisiteye veya embriyo-fetüs gelişiminde toksisite belirtisine neden olmamıştır.

Dekstrometorfan hidrobromür

Hayvanlardan elde edilen bulguların insan tedavisine uygun olduğuna dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Dozlam ve ilaç metabolizmasındaki farklılıklar hayvanlardan elde edilen verilerin insan verilerine ekstrapolasyonunu güçleştirmektedir.

Sıçanlarda oral LD₅₀ değerinin 149 mg/kg olduğu belirtilmiştir. Sıçanlardaki akut oral toksisite semptomları ataksi, solunum zorluğu, postural değişiklikler, letarji ve lakrimasyonu içerir.

Hayvan çalışmalarında etkili öksürük baskılayıcı dozlarda ataksi, letarji veya somnolans gözlenmemiştir. Ayrıca, kobaylarda düşük veya orta aralıktaki dozlarda hiçbir solunum baskılanması görülmemiştir; çok yüksek intravenöz dozlarda tavşan, kedi ve köpeklerde solunum depresyonu meydana gelir. Kedilerde, düşük veya orta dozlarda bronkospazm veya siliyer aktivite inhibisyonu görülmemiştir.

Dekstrometorfanın sıçanlarda gebelikten önce ve gebelik sırasında ve tavşanlarda gebelik sırasında 50 mg/kg/gün doza kadar oral uygulaması üreme veya fetüs gelişimi üzerinde hiçbir zararlı etkide bulunmamıştır.

Hem dekstrometorfan hem de metabolitlerinin mutajenik olmadığı ve karsinojenik olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca, dekstrometorfanın etkin metaboliti dekstrometorfanın iyi bir antitussif aktivite ve genel olarak ana bileşiğe kıyasla daha düşük bir toksisite profili sergilediği gösterilmiştir.

Klorfeniramin maleat

Klorfeniramin uzun zamandır insanlar tarafından kullanılmaktadır ve farmakovijilans verileri çok iyi tolere edildiğini, teratojenik ya da karsinojenik olmadığını ve ciddi doz aşımalarında bile irreversibl herhangi bir toksisite oluşturmadığını göstermektedir.

Tek bir oral uygulamanın ardından, klorfeniramin maleat sıçanlarda 118–680 mg/kg, farelerde 121–162 mg/kg ve tavşanlarda 186-198 mg/kglık LD₅₀ değerleriyle deney hayvanlarında orta düzeyde toksisite göstermiştir.

Ames testi ve fare lenfoma L5178Y hücresi *tk* gen mutasyonu tetkikinde, klorfeniramin maleat, gen mutasyonunu indüklememiştir. Kültürlenmiş Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde, kromozom aberasyon testi ve kardeş kromatid değişimi testinde klorfeniramin maleat için zayıf mutajenik etkiler gözlemlenmiştir. Klorfeniramin maleat deney hayvanlarında test edildiğinde, mikronükleus testinde negatif çıkmıştır. İki adet 2 yıllık karsinojenisite çalışmasında, klorfeniramin maleatın oral uygulaması ile herhangi bir karsinojenik etki gösterilmemiştir.

Sıçanlarda üreme toksisitesi testinde 25 mg/kg vücut ağırlığı/gün'e kadar oral dozlarda klorfeniramin maleat, fertilitede herhangi bir istenmeyen etki veya en yüksek dozu alan grup olan yenidoğanlarda sağ kalım oranındaki düşüş dışında hem parental hayvanlarda hem de yenidoğanlarda herhangi bir toksisite belirtisi göstermemiştir. Sırasıyla 25 ve 10 mg/kg'a kadar oral dozlar verilen sıçanlar ve tavşanlarda hiçbir teratojenik etki gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sorbitol %70 (E 420)
- Hidroksietilselüloz
- Sakkarin sodyum
- Sodyum benzoat (E 211)
- Krema aroması
- Muz aroması
- Tri-sodyum sitrat
- Propilen glikol
- Demineralize su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

BENİCAL, kutuda, pilfer prof plastik kapaklı, USP Tip 3 amber renkli cam şişede, 100 ml, 5 ml'lik kaşık ölçek ile

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Consumer Care AG, İsviçre lisansı ile

Bayer Türk Kimya San.Ltd.Şti.

Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53

34770 Ümraniye / İstanbul

Tel: 0 216 528 36 00

Faks: 0 216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

209/33

9. İLK RUHSAT TARİH / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 02.11.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ