

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KLORHEX PLUS 2,5 mg/ml + 1,2 mg/ml Oral Sprey, Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

30 ml oral sprey 0,075 g flurbiprofen ve 0,036 g klorheksidin diglukonat içerir.

Yardımcı maddeler:

Gliserol	2,1 g / 30 ml
Sakkarin, sodyum	0,03 g / 30 ml
Sorbitol,sıvı,kristalize olmayan	10,5 g / 30 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral sprey

Mavi renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ağız ve boğaz antisepsisi, hastanın yutma fonksiyonunun rahatlaması ve diş eti rahatsızlıklarında semptom giderici olarak kullanılır. Diş hekimliğinde işlemlerden önce profilaktik amaçlı kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 3 defa ilgili bölgeye doğrudan 3 püskürtme yapılarak uygulanır. Her bir püskürtme 0.13 ml olup, 0,325 mg flurbiprofen ve 0,156 mg klorheksidin içerir.

Uygulama şekli:

KLORHEX PLUS ağızda ilgili bölgeye püskürtülerek uygulanır, yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Flurbiprofen, klorheksidin diglukonat veya ürünün formülünde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Asetilsalisilik asit veya diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara karşı hassasiyeti olanlarda,
- Önceden bronkospazm, asetilsalisilik asit ya da diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı rinit ya da ürtiker geçiren hastalarda,
- Peptik ülseri olan veya geçmişte bu hastalığı geçirmiş olan hastalarda
- Gebelik ve emzirmede kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Haricen kullanılır.

KLORHEX PLUS ağızda ilgili bölgeye püskürtülerek uygulanır, yutulmamalıdır.

Böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ağız içinde, dil ve diş üzerinde geri dönüşümlü renk değişikliği yapabilir.

Ön dişlerinde pürüzlü yüzeye sahip dolgusu olanlarda ya da dişlerin ucunda klorheksidin renk kaybı yapabileceğinden estetik açıdan rahatsız edici olabilir.

Ürünün içeriğinde propilen glikol, sorbitol, gliserol ve sodyum bulunmakla birlikte kullanım yolu ve dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Flurbiprofen, furosemidin diüretik faaliyetini nadiren azaltabilir. Ayrıca, flurbiprofen nadiren

antikoagülan ilaçlarla etkileşime girebilir. Bunun yanı sıra flurbiprofenin digoksin, tolbutamid ve antiasit ile bir etkileşimi yoktur.

Klorheksidin tuzları sabun ve diğer anyonik bileşiklerle geçimsizdir.

Klorheksidin tuzları katyonik ve noniyonik yüzey aktif maddelerle geçimlidir, ancak yüksek konsantrasyonlarda beraber kullanıldıklarında miseller bağlanma sebebi ile klorheksidinin aktivitesi azalabilir.

Klorheksidin'in setrimid ve lissapol NX gibi sürfaktanlarla ise çözünürlükleri arttırılabilir. Klorheksidin, arap zımkı, sodyum alginat, sodyum karboksi metilselüloz gibi anyonik polielektrolitlerle, nişasta ve kitre zımkı ile geçimsizdir, aynı zamanda bu maddelerle etkileri de azalır.

Klorheksidin, brillant green, kloramfenikol, bakır sülfat, floressein sodyum, formaldehit, gümüş nitrat, çinko sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.

Klorheksidin, sert sularla seyreltildiğinde Ca ve Mg katyonları ile etkileştiğinden çözünmeyen tuzlar halinde çökebilir.

Benzoatlarla, bikarbonatlarla, karbonatlarla, boratlarla, nitratlarla, fosfatlarla, sülfatlarla bir araya gelen klorheksidin tuzlarının çözeltileri %0.05'ten daha derişikse çözünürlüğü daha az tuzlar oluşturacağından çökelerler. Setrimid bu tuzların çözünürlüklerini arttırdığından setrimid ile kombine edildiğinde bu çökelmeler olmaz.

Klorheksidin diglukonat, setrimid ve benzalkonyum klorürle geçimlidir. Bunlar bakterisit etkisini sinerjik olarak arttırırlar. Setrimid sert sularla klorheksidinin çökmesini önler. Klorheksidin diglukonat hariç klorheksidin ve tuzları alkolde suya göre daha iyi çözünür. Klorheksidin diglukonat çözeltisi alkol üzerine ilave edildiğinde çökebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C (**3. trimesterde D**)'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

KLORHEX PLUS'ın kontrasepsiyona herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

KLORHEX PLUS'ın gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda flurbiprofenin teratojenik etkisinin bulunmadığı gösterilmiş olmasına rağmen insanlar üzerindeki çalışmaların yetersizliğinden dolayı flurbiprofen, hamilelerde oluşturacağı yarar fetüs üzerinde yapabileceği potansiyel zarardan fazla ise kullanılmalıdır.

Klorheksidin ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Prostaglandin inhibitörü ilaçların yeni doğanlar üzerindeki olası yan etkileri nedeniyle flurbiprofenin laktasyonda kullanılması tavsiye edilmez.

Klorheksidin diglukonatın insan ya da hayvan sütüyle atılıp atılmadığına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

KLORHEX PLUS'ın emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

Klorheksidin diglukonat ile üreme ve fertilite üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda fertilite üzerinde; yine sıçan ve tavşanlarda fetüs üzerinde zararlı etki görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Flurbiprofenin araba ve makine kullanmaya etkisi konusunda çalışılmamıştır, fakat farmakodinamik özellikleri ve genel emniyet profiline dayanılarak bir etki oluşturması beklenmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

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).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Tad almada değişiklik dişlerde ve diğer oral yüzeylede lekelenme

Diş lekelenmesi zararsızdır ve uygulamadan önce diş fırçalamayla en aza indirilebilir

Bilinmiyor:

Hassasiyet bulguları

Lokal irritasyonlar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli 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 38; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Etkin maddenin düşük oranda bulunması ve lokal kullanım göz önünde bulundurulduğunda, doz aşımı durumlarının görülebilmesi olası değildir.

Doz aşımının semptomları mide bulantısı, kusma, gastrointestinal rahatsızlıklar olabilir.

Doz aşımı durumunda, uygun semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler Farmakoterapötik grup: Boğaz preparatları

ATC Kodu: R02AX01

Flurbiprofen, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösteren nonsteroidal bir antiinflamatuvar ilaçtır. Flurbiprofenin etki mekanizması, diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi tamamen anlaşılamamış olup, prostaglandin sentetaz inhibisyonuyla ilgili olduğu düşünölmektedir.

Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi; flurbiprofen, vücut dokularında COX-1 ve COX-2 izoenzimleri dahil olmak üzere siklooksijenazı (COX) inhibe ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. Flurbiprofen, en güçlü prostaglandin inhibitor aktivite gösteren NSAİ ilaçlardan biridir.

Klorheksidin bir biguanid antiseptiktir ve genel oral hijyene ara verildiği zaman plak ve gingivitis gelişimini azaltmaya yardımcı olur. Diş minesini hidroksiapatiti, diş yüzeyi, bakteri ve tükürük proteinleri içeren oral yapılara affinitesi vardır. Klorheksidin dental plak depozisyonunu ve beraberinde gingivada kırmızılık, şişlik veya kanamayla karakterize gingivitis azaltır. Aft ülserlerinin oluşma sıklığını azaltır ve periodontal cerrahi sonrasında iyileşme oranını artırır.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Flurbiprofen pasif difüzyonal mekanizma yoluyla bukal olarak absorbe edilir. Bukal membran esas itibariyle bir lipid membrandır ve flurbiprofen yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle, bukal mukozadan kolayca geçer. Flurbiprofen zayıf asittir ve bunun sonucu olarak da absorpsiyon oranları pH değişkenlidir.

Flurbiprofen, antiinflamatuvar etkisinden dolayı periodontal hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılır. Lokal olarak ağza uygulandığında etkisi lokal olacağından, yüksek sistemik konsantrasyon gerekmemektedir. Bu endikasyon için bukal olarak zayıf absorpsiyon istenilir.

Klorheksidin diglukonat oral solüsyonunun lokal olarak uygulamasını takiben sistemik emilimi olmadığı görülmektedir. Tarif edildiği gibi kullanıldığında dozun % 4'ü yutulur ve bir kısmı emilir. Yutulan klorheksidin dozunun % 90'ı emilmez ve doğrudan feçes ile atılır.

Klorheksidin diglukonat oral solüsyonu lokal olarak uygulandığında ilacın yaklaşık %30'u ağız boşluğunda kalır. Klorheksidin diglukonat 24 saat boyunca kademeli olarak serbest bırakılır.

KLORHEX PLUS haricen kullanılan lokal etkili bir ilaçtır. Bu nedenle tarife uygun kullanımında yutulmaması gerekir. KLORHEX PLUS kullanımında anlamlı bir sistemik etki beklenmez.

Dağılım

Flurbiprofen, yaklaşık 1,5-2 saat içinde plazma doruk seviyelerine ulaşır. Hem R- hem de S-

flurbiprofenin görünen dağılım hacmi (Vz/F) yaklaşık 0.12 L/Kg'dır. Her iki flurbiprofen enantiomeri de %99'un üzerinde bir oranla albumin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma, tavsiye edilen dozlarla elde edilen tipik ortalama kararlı durum konsantrasyonlarında (≤ 10 µg/ml) nispeten sabittir.

Klorheksidin diglukonat gastrointestinal kanaldan az miktar absorbe edilir. Oral ve perkütan uygulama sonrasında kanda tayin edilebilir miktarda bulunmamıştır ve anlamlı değildir.

Biyotransformasyon

İnsan plazması ve idrarında çok sayıda flurbiprofen metaboliti saptanmıştır. Bu metabolitler arasında, flurbiprofen'in 2 önemli metaboliti [(2-(2-floro-4-hidroksi-4-bifenil)] ve [(2-(2-floro-3-hidroksi-4-metoksi-4-bifenil, ayrıca 4'-hidroksi-flurbiprofen, 3',4'-dihidroksi-flurbiprofen, 3'-hidroksi-4'-metoksi-flurbiprofen, bunların konjugatları ve konjuge flurbiprofen yer almaktadır. Diğer arilpropiyonik asit türevlerinin (örneğin, ibuprofen) aksine, R-flurbiprofenin S-flurbiprofene metabolize olması minimal düzeyde gerçekleşmektedir. Yapılan in vitro çalışmalar, sitokrom P450 2C9'un flurbiprofenin ana metaboliti olan 4'-hidroksi-flurbiprofen'in metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. 4'-hidroksi-flurbiprofen metaboliti, hayvan enflamasyon modellerinde çok az antienflamatuvar aktivite göstermiştir. Flurbiprofen, metabolizmasını değiştiren enzimleri indüklememektedir. Bağlanmamış durumdaki flurbiprofenin toplam plazma klirensi stereoselektif olmayıp, terapötik aralıkta kullanıldığında flurbiprofenin klirensi dozdan bağımsızdır.

Klorheksidin emilimi minimal düzeyde olduğu için plazmada ölçülemez.

Eliminasyon

Eliminasyon yarılanma ömrü 3 ila 4 saat arasında değişir.

İlacın kullanımı sonrasında flurbiprofenin %3'ten azı değişmeden idrarla atılır ve idrarda elimine olan dozun yaklaşık %70'ini ana ilaç ve metabolitleri oluşturur. %20'si serbest ve konjuge formda, yaklaşık %50'si ise hidrosilenmiş metabolitleri halinde idrarla vücuttan atılır. Renal eliminasyon flurbiprofen metabolitlerinin önemli bir eliminasyon yolu olduğu için, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikimini önlemek amacıyla doz ayarlaması yapmak gerekebilir. R- ve S-flurbiprofenin ortalama terminal yarı ömürleri ($t_{1/2}$) sırasıyla 4.7 ve 5.7 saat olup, birbirleriyle benzerdir. Çoklu doz uygulaması sonrasında flurbiprofen birikimi çok az olmuştur.

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Flurbiprofen'in farmakokinetiği doğrusaldır. Plazma düzeyleri verilen doza bağlı olarak artış gösterir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Flurbiprofen; klinik öncesi veriler, konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme için toksisite araştırmalarına dayanarak insanlar için özel tehlike ortaya koymamıştır. Tavşan ve sıçanlarda gerçekleştirilen üreme çalışmalarında gelişim bozukluğu görülmemiştir. Ancak, hayvan çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtı yansıtmayabilir. Gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Klorheksidin diglukonatın 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 diglukonatın oral LD50'si yaklaşık 2 g/kg'dır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogolgliserol hidroksistearat 40

Gliserol

Sakkarin sodyum

Sorbitol, sıvı, kristalize olmayan (%70'lik)

Ecocool MP

Patent mavisi V

Sodyum hidrojen karbonat,

Propilen glikol

Saf Su

6.2 Geçimsizlikler

Klorheksidin glukonat çözeltisi alkol üzerine ilave edildiğinde çökebilir. Arap zıncı, sodyum alginat, sodyum karboksil metil selüloz gibi anyonik polielektrolitlerle, nişasta ve kitre zıncı ile geçimsizdir. Klorheksidin tuzları sabun ve diğer anyonik bileşiklerle geçimsizdir. Brilliant green, kloramfenikol, bakır sülfat, sodyum fluoressein, formaldehit, gümüş nitrat, çinko sülfat gibi maddelerle de geçimsizdir.

Flurbiprofenin bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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

30 ml sprey aplikatörlü beyaz renkli HDPE şişede ve karton kutu ambalajda.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Oğuzlar Mah. 1370. Sok. 7/3

Balgat-ANKARA

Tel: 0 312 287 74 10

Fax: 0 312 287 61 15

8. RUHSAT NUMARASI

2015/711

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 06.01.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19/04/2019