KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KREVAL® 7,5 mg / 5 mL şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL'de :

Butamirat sitrat	7,5 mg

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL'de:

Sodyum sakarin	10 mg
Karboksimetilselüloz sodyum	12,5 mg
Benzoik asit	5 mg
Sorbitol (%70)	2000 mg
Propilen glikol	12,43 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Berrak, renksiz, şurup

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KREVAL çeşitli nedenlerden kaynaklı öksürüğün semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6–12 yaş arasındaki çocuklarda (6 ve 12 yaş dahil): Günde 3 defa 10 mL (15 mg)

12 yaş üzeri ergenlerde (adolesanlarda): Günde 3 defa 15 mL (22,5 mg)

Yetişkinlerde: Günde 4 defa 15 mL (22,5 mg)

Doktor tarafından reçete edilmediği sürece, maksimum tedavi süresi 7 gündür (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Etkinlik için gerekli en düşük doz, en kısa tedavi süresi için kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Dereceli kaşık ölçek her kullanımda yıkanıp kurulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

KREVAL böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
KREVAL Şurup'un 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.
6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
KREVAL'in yaşlılarda kullanımı araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar
KREVAL, butamirat sitrata veya ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
3 yaşın altında kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Öksürük refleksi butamirat tarafından inhibe edildiğinden, ekspektoranların eşzamanlı kullanımı, mukusun solunum sisteminde birikmesine neden olabilir ki bu durum bronkospazm ve havayolu infeksiyonu riskini artırır. Bu nedenle KREVAL'in ekspektoranlarla eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

6 yaşın altında kullanılması önerilmez.

Öksürüğün kötüleştiği ya da 7 günden daha uzun sürdüğü ve/veya ateş ya da inatçı baş ağrısının eşlik ettiği hastalarda, altında yatan nedenlerin değerlendirilmesi için bir doktor veya eczacıya danışılmalıdır.

KREVAL her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez.

5 ml şurubun içeriğinde 5 mg benzoik asit bulunmaktadır. Albuminden ayrılmasından sonra bilirubinemide artış yenidoğan sarılığını arttırabilir ki bu da kerniktorus (beyin dokusunda konjüge olmayan bilirubin birikimi) gelişimine neden olabilir.

KREVAL her 5 mL'de, 2000 mg sorbitol (%70) 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.
KREVAL her 5 mL'de, 12,43 mg propilen glikol içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Eşzamanlı olarak ekspektoran uygulanmasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Butamirat sitratın fetüs ve yenidoğana etkileri tam olarak bilinmediğinden ilacı kullanmak zorunda olanlar uygun bir doğum kontrol yöntemiyle gebelikten korunmalıdır.

Gebelik dönemi
Butamirat sitrat için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
Gebeliğin ilk 3 ayı süresince KREVAL kullanımından kaçınılmalıdır. Gebeliğin ilk 3 ayından sonra KREVAL ancak doktor tarafından kesin gereklilik görülürse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Butamirat sitratın ve/veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da KREVAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp, kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KREVAL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalarda güvenliliğe dair bir risk gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
KREVAL nadir durumlarda uyku haline neden olabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanımı üzerine minör etkisi olabilir. Araç veya diğer dikkat gerektiren işler yapılırken (örn. makine kullanımı) dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:
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).

Sinir sistemi hastalıkları
Seyrek: Uyku hali

Gastrointestinal hastalıklar
Seyrek: Bulantı, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Ürtiker

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Aşırı dozda KREVAL alınması halinde şu belirtiler görülebilir: uyku hali, bulantı, kusma, ishal, sersemlik ve hipotansiyon.
Tedavi
İlave tedavi, klinik olarak belirtildiği gibi veya mümkün olduğunda ulusal zehir merkezi tarafından önerildiği şekilde yapılmalıdır. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda gerektiğinde uygun izleme ile destekleyici bir tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Öksürük baskılayıcı diğer ilaçlar
ATC kodu: R05DB13

Etki mekanizması
KREVAL'in etkin maddesi butamirat sitrat, opioid olmayan bir öksürük baskılayıcıdır.
Etkin maddenin santral etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Butamirat sitrat, solunum fonksiyonlarını kolaylaştıran, non-spesifik antikolinerjik ve bronkospazmolitik etkilere sahiptir.
Alımda şurup, gliserolün nemlendirme özelliği ile tahriş olmuş boğazı kaplamak ve yatıştırmaya yardımcı olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler:
Emilim:
Eldeki verilere dayanılarak, butamirat oral alımını takiben iyi ve hızlı emilir ve fenil-2-butirik asit ve dietilaminoetoksietanole hidrolize olur. Besin alımının etkisi araştırılmamıştır. 2-fenilbutirik asit ve dietilaminoetoksietanol'e maruziyet 22,5 mg – 90 mg doz aralığında tamamen orantılıdır.
Butamirat 22,5 mg, 45 mg, 67,5 mg ve 90 mg dozların uygulanmasının 5-10. dakikaları içinde kanda, ölçülebilir konsantrasyonlarda tespit edilmektedir. Tüm dozlar için maksimum plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde, 90 mg için 16,1 nanogram/mL ortalama değerle ulaşılmaktadır.
Başlıca metabolit olan fenil-2-butirik asitin, 90 mg (3052 nanogram/mL) uygulanmasını takiben ortalama maksimum plazma konsantrayonuna yaklaşık 1,5 saat sonra ulaşılır. 90 mg (160 nanogram/mL) uygulanmasını takiben dietil-aminoetoksietanolün ortalama plazma konsantrasyonuna 0,67 saat içinde ulaştığı gözlenmiştir.

Dağılım:
Butamirat sitrat, yüksek oranda proteinlere bağlanmasının yanında, 81-112 L (kg olarak vücut ağırlığına göre) arasında, geniş bir dağılım hacmine sahiptir. 2-fenilbutirik asit tüm dozlarda (22,5-90mg) yüksek oranda (%89,3-91,6) plazma proteinlerine bağlanır. Dietilaminoetoksietanol bir derece (%28,8-45,7) proteinlere bağlanma gösterir.
Butamiratın plasentayı geçip geçmediği veya süt ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:
Butamirat sitratın, temel olarak fenil-2-butirik asit ve dietilaminoetoksietanole hidrolizi 5 dakika içinde ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşacak şekilde hızla gerçekleşir. Çeşitli türler üzerinde yapılan çalışmalara dayanılarak, her iki ana metabolitin de öksürük rahatlatıcı etkileri olduğu varsayılmaktadır. Dietilaminoetoksietanol ile ilgili insanlardan elde edilen veri yoktur. Fenil-2-butirik asit, ayrıca para pozisyonunda hidroksilasyon yoluyla kısmi biyotransformasyona uğrar.

Eliminasyon:
24 saat sonra, temel metabolitler (%77) 2-fenilbutirik asit ve parahidroksi 2-fenilbutirik asittir. 2-fenilbutirik asit, dietilaminoetoksietanol ve parahidroksi 2-fenilbutirik asit atılımı başlıca böbrekler yoluyla gerçekleşir. Üriner 2-fenilbutirik asit konjugat düzeyleri plazmadan çok daha yüksektir. Butamirat sitrat üre içinde 48 saate kadar tespit edilebilir ve 96 saatlik numuneleme periyodunda üre içinde atılan butamirat miktarı 22,5 mg, 45 mg, 67,5 mg ve 90 mg dozlarda sırasıyla %0,02, %0,02, %0,03 ve %0,03'tür.
Butamirat sitratın, butamirata ya da konjuge olmamış 2-fenilbutirik aside kıyasla önemli bir yüzdesi dietil aminoetoksietanol olarak üre içinde atılır. 2-fenilbutirik asit, butamirat ve dietilaminoetoksietanol için ölçülen eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 23,26-24,42, 1,48-1,93 ve 2,72-2,90 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluklarının butamiratın farmakokinetik parametreleri üzerine etkisi bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Butamirat için, önerilen dozlarda ve kullanımda klinik olmayan güvenlik datası, uygun bulguları ortaya çıkarmamıştır.

Karsinojenez ve mutajenez
Butamirat için, karsinojenite datası mevcut olmamakla birlikte *in-vitro* ve *in-vivo* genotoksisite datası genotoksik potansiyeli olduğunu göstermemektedir.

Üreme toksisitesi
Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda üreme veya gelişimsel toksisite kanıtı görülmemiş olmasına rağmen, gebeliğin 6 ila 18. günlerinde maksimum klinik dozda, yaklaşık 2,3-, 4,6- ya da 18,5 kat daha fazla (insan eşdeğer dozu baz alındığında) oral doz alan tavşanlarda tedaviye bağlı maternal ölümler gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sakarin
Benzoik asit
Karboksimetilselüloz sodyum
Gliserin
Sorbitol (%70)
Kayısı aroması (aroma vericiler, propilen glikol, asetik asit)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KREVAL şurup, bal rengi cam şişede, plastik kapaklı, 5 mL'lik 1,25,/2,5/5 mL'ye işaretli kaşık ölçekle beraber 100 mL'lik ve 200 mL'lik şişelerde sunulmaktadır.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.
No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ
Tel: 0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

204/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2004
Son ruhsat yenileme tarihi: 28.08.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ