

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Angal 5 mg/1 mg pastile

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena pastila vsebuje 5 mg klorheksidinijevega diklorida (*chlorhexidini dihydrochloridum*) in 1 mg lidokainijevega klorida (*lidocaini hydrochloridum*).

Pomožne snovi z znanim učinkom: sorbitol (E420). Ena pastila vsebuje 1,2 g sorbitola. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pastila

Bela do skoraj bela, rahlo pikasta okrogla pastila.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pastile Angal vsebujejo dve učinkovini.

Prva je klorheksidin, bisbigvanidinski antiseptik, ki deluje protimikrobno na po Gramu pozitivne in negativne bakterije, predvsem na vegetativno obliko (na spore pri običajni temperaturi ne deluje), in antimikotično na dermatofite in glivice. Hitro inaktivira kužnost nekaterih lipofilnih virusov (virus gripe, virus herpes, HIV). Občutljivost posameznih bakterijskih sevov je zelo različna. V manjših koncentracijah deluje bakteriostatično, v večjih pa baktericidno.

Druga učinkovina v pastilah Angal je lidokain, lokalni anestetik iz amidne skupine. Deluje lokalno protibolečinsko.

Pastile Angal imajo dvojno delovanje (protimikrobno in protibolečinsko), zato se uporabljajo **lokalno** za:

- zdravljenje okužb ustne sluznice (stomatitis, gingivitis) in žrela,
- lajšanje bolečin pri vnetju ustne sluznice,
- lajšanje težav pri vnetem žrelu (boleče požiranje, draženje).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli: 6 do 10 pastil na dan.

Največji enkratni odmerek za odrasle je 5 mg klorheksidina in 1 mg lidokaina.

Največji dnevni odmerek je 50 mg klorheksidina in 10 mg lidokaina.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari od 12 do 18 let: 6 do 10 pastil na dan.

Otroci, stari od 5 do 12 let: 3 do 5 pastil na dan.

Pri otrocih, mlajših od 5 let, je uporaba zdravila Angal kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Pastile so namenjene za lokalno uporabo v ustni votlini in žrelu.

V ustih se počasi raztopi po eno pastilo naenkrat; učinkovini se sproščata počasi in postopno ter delujeta lokalno.

Trajanje zdravljenja

Zdravila Angal se ne sme nepretrgoma uporabljati več kot tri do štiri dni in tudi ne prepogosto. Če se v času njegove uporabe simptomi poslabšajo ali ima bolnik bakterijsko okužbo z zvišano telesno temperaturo, je treba okužbo dodatno zdraviti.

Sladkorni bolniki

Pastile Angal vsebujejo sorbitol, zato so primerne za bolnike s sladkorno boleznijo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini (klorheksidin ali lidokain), lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- otroci, stari manj kot 5 let,
- otroci z anamnezo mišičnih krčev (tudi vročinskih), saj vsebuje zdravilo Angal levomentol.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bakterijske okužbe z zvišano telesno temperaturo je treba zdraviti ločeno, v takšnih primerih lahko uporabljamo pastile Angal kot dodatno zdravilo za blaženje bolečin v žrelu.

Previdnost je potrebna, kadar dajemo zdravilo bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem ali zmanjšanim delovanjem jeter ter pri sočasni uporabi analogov lidokaina (antiaritmčnih zdravil razreda I), saj se lahko okrepijo neželeni učinki lidokaina.

Prav tako previdno morajo pastile Angal uporabljati bolniki, ki so nagnjeni k preobčutljivostnim reakcijam.

Za samozdravljenje se pastil Angal ne sme uporabljati prepogosto in nepretrgano več kot 3 do 4 dni. Uporabljajo naj se samo tako dolgo, dokler z vnetjem povezana bolečina ali draženje žrela ne popusti.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lidokain je znani zaviralec jetrnega encima CYP1A2 in v manjši meri tudi 2D6 in 3A4, vendar so interakcije z omenjenimi encimi pri priporočeni uporabi klinično nepomembne.

Bolniki ne smejo jemati pastil Angal sočasno z zaviralci holinesteraz (npr. neostigminom, distigminom, piridostigminom) ali z drugimi zdravili za zdravljenje miastenije.

Med zdravljenjem s pastilami Angal bolnik ne sme jemati drugih lokalnih antiseptikov. To ne velja za Angal v obliki pršila, ki prav tako kot pastile vsebuje klorheksidin in lidokain. Enkratni odmerek pastil naj nadomesti enkratni odmerek pršila. Pri kombiniranju pršila in pastil bolnik ne sme preseči najvišjega dnevnega odmerka. Kombinacije pastil Angal in pršila Angal se ne sme uporabljati pri otrocih.

Klorheksidin ni združljiv z anionskimi površinsko aktivnimi snovmi (npr. natrijev lavrilsulfat) in nekaterimi drugimi snovmi (npr. alginati, tragakant), ki so pogosto prisotne tudi v zobnih pastah. Zato naj med uporabo zobnih past in pastil Angal mine vsaj 30 minut.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo je namenjeno lokalni uporabi v predelu žrela.

Nosečnost

Spremenjena farmakokinetika in/ali farmakodinamika lidokaina v nosečnosti lahko povzroči toksične učinke. Ustreznih in kontroliranih študij uporabe klorheksidina pri nosečnicah ni.

Dojenje

Presnovki lidokaina se izločajo v materino mleko, vendar niso zabeležili neželenih učinkov na dojene otroke. Ni znano, ali se klorheksidin izloča v materino mleko.

Kljub temu uporaba zdravila Angal pri nosečnicah in doječih materah ni priporočljiva, razen če je tveganje manjše od pričakovanih koristi zdravljenja.

Plodnost

O vplivu lidokaina in klorheksidina na plodnost pri človeku ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Pri lokalni uporabi v ustih in žrelu, omejeni na krajši čas, in v priporočenih odmerkih, bolniki zdravilo dobro prenašajo.

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostost pojavljanja po posameznih organskih sistemih;

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost: methemoglobinemija.

Bolezni imunskega sistema

Pogosto: preobčutljivostne reakcije na koži.

Redko: hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom.

Neznana pogostnost: zapoznele preobčutljivostne reakcije (kontaktna alergija, fotosenzitivnost) ali druge lokalne reakcije na koži ali zobeh.

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: anksioznost, agitacija, evforija.

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: dremavost, omotica, slaba orientacija, zmedenost (tudi govora), vrtoglavica, drhtenje, psihoza, nervoznost, parestezije, odrevenelost, konvulzije, izguba zavesti, koma.

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: motnje vida, vključno z zamegljenim ali dvojnim vidom.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana pogostnost: tinitus.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana pogostnost: dispneja, sindrom dihalne stiske, depresija dihanja, dihalni zastoj.

Bolezni prebavil

Pogosto: slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu.

Neznana pogostnost: težave s požiranjem, razjede v ustih.

Bolezni kože in podkožja

Redko: kontaktni dermatitis.

Neznana pogostnost: lihenoidna reakcija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: trzanje ali tresenje mišic (tremor).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana pogostnost: astenija, prehodne motnje okušanja ali pekoč jezik, občutki mrzlega ali vročega.

Pri dolgotrajni in nepretrgani uporabi klorheksidina po celotni površini ustne votline se lahko zobje prehodno rjavo obarvajo. Obarvanost se lahko odstrani. Pri uporabi, omejeni le na predel žrela, do sedaj o obarvanosti zob ni poročil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Čeprav zdravilo vsebuje le majhen del toksičnih odmerkov obeh učinkovin in se uporablja lokalno v ustih, se ga lahko po pomoti ali zaradi neprevidnosti zaužije v prevelikem odmerku. To se zlasti lahko zgodi pri otrocih.

Klorheksidin se iz prebavil absorbira v zelo majhnih količinah. Lidokain se absorbira hitreje, njegova biološka uporabnost je le 35-odstotna. Toksični učinki lidokaina se pojavijo pri plazemski koncentraciji večji od 6 mg/l.

Po uporabi prevelikih odmerkov (več kot 20 pastil na dan) se izjemoma lahko pojavijo motnje pri požiranju (zmanjšan nadzor požiralnega refleksa).

Sistemska zastrupitev je posledica vpliva na osrednje živčevje ter srce in ožilje. Prvi učinki prekomernega odmerjanja se kažejo kot motnje osrednjega živčevja.

Simptomi, ki se lahko pojavijo pri sistemski zastrupitvi, so:

- motnje v osrednjem živčevju: glavobol, halucinacije, vrtoglavica, dremavost, vznemirjenost, šumenje v ušesih (tinitus), parestezije, motnje govora ali sluha, perioralna odrevenelost, metabolna acidoza, nistagmus, mišično trzanje, psihoze, konvulzije, zastoj dihanja, epileptična koma, zmanjšanje zavesti;
- vpliv na srce in ožilje: kolaps obtoka, huda bradikardija, motnje srčnega ritma (sinusni arest, tahiaritmije), srčni zastoj.

Poleg že naštetih znakov so znani še posamezni primeri prevelikega odmerjanja klorheksidina. V teh primerih so bili zabeleženi naslednji učinki: edem žrela, nekrotične poškodbe požiralnika, zvečane koncentracije serumskih aminotransferaz (tridesetkrat večje

od normalnih vrednosti), bruhanje, erozije želodca in dvanajstnika vključno z aktivnim atrofičnim gastritisom, evforija, zamegljen vid in popolna izguba okušanja (ki je trajala 8 ur).

Glede na podatke o akutni, subakutni in kronični toksičnosti obeh učinkovin je tveganje, da bi se pri pravilni uporabi in s koncentracijami učinkovin, ki jih vsebujejo pastile, pojavili predvsem sistemski učinki lidokaina, zelo majhno in povezano z veliko nepravilnostmi pri uporabi.

Ukrepanje pri sistemski zastrupitvi

Če se pojavijo znaki zastrupitve, je treba takoj prenehati z uporabo zdravila. Izzvati je treba bruhanje in izprati želodec ter uporabiti anionska sredstva. V hujših primerih je treba bolnika zaradi vzdrževanja dihanja in krvnega obtoka ter preprečevanja dehidracije hospitalizirati. Zdravilo izbora za lajšanje konvulzij je diazepam.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z učinkom na žrelo
Oznaka ATC: R02AA05

Lidokainijev klorid je amidni lokalni periferni anestetik. Deluje površinsko analgetično in pri tem ne preprečuje živčnega prevajanja na mestu uporabe.

Lidokain ima kot lokalni anestetik enak mehanizem delovanja kot druga zdravila te skupine; preprečuje nastajanje in prenos živčnih impulzov v senzornih, motornih in avtonomnih živcih. Deluje predvsem na celični membrani, kjer blokira ionske kanale in tako zmanjša prepuščanje natrijevih ionov. Zaradi progresivnega širjenja anestetičnega učinka v živcu se zviša prag električne vzdražnosti, upočasni se prevajanje impulzov in skrči širjenje akcijskega potenciala; na koncu se prevodnost popolnoma pretrga. Načelno lokalni anestetiki hitreje blokirajo avtonomna vlakna, majhna nemielinizirana (občutek bolečine) in majhna mielinizirana vlakna (občutek bolečine, temperature) kot pa velika mielinizirana vlakna (občutek dotika, pritiska).

Lidokain na molekularni ravni specifično blokira natrijeve ionske kanale v neaktivnem stanju in tako onemogoči nastanek akcijskega potenciala. Ta mehanizem zato po lokalni uporabi lidokaina v bližini živcev prepreči prenos dražljajev.

Vpliv na periferne živce je pomemben pri uporabi lidokaina kot lokalnega anestetika. Razmerje med učinkovitostjo in toksičnostjo je ugodno. Alergijske reakcije povzročajo zelo redko.

Klorheksidin je bisbigvanidinski antiseptik. Deluje na po Gramu pozitivne (npr. *Micrococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Bacillus* sp., *Clostridium* sp., *Corynebacterium* sp.) in v manjši meri na po Gramu negativne bakterije, predvsem na vegetativno obliko (na spore pri običajni temperaturi ne deluje). Deluje tudi antimikotično na dermatofite in glivice. Hitro inaktivira kužnost nekaterih lipofilnih virusov (npr. virus gripe, virus herpes, HIV).

V manjših koncentracijah učinkuje bakteriostatsko, v večjih pa baktericidno.

Molekula klorheksidina ima močan pozitiven naboj, zato se adsorbira na negativno nabite dele bakterijske celične površine. Adsorpcija je specifična in poteka na posebnih delih bakterijske celične stene. Tako se poškoduje celična membrana in se zveča permeabilnost.

Klorheksidin se veže na citoplazemsko membrano bakterije. Adsorbira se na negativno nabite površine zob, oblog ali ustne sluznice in tako ostane dlje časa v ustni votlini.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klorheksidin

Absorpcija

Po peroralni ali topikalni uporabi je absorpcija klorheksidina neznatna.

Klorheksidin se pri topikalni uporabi na intaktni koži adsorbira na zunanje plasti kože, kar na koži zagotavlja dolgotrajni protimikrobni učinek. V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da ostane po izpiranju ustne votline v njej še približno 30 % klorheksidina, ki se nato počasi sprošča v slino. Približno 4 % ga bolnik pogoltne.

Porazdelitev

Vezava klorheksidina na plazemske beljakovine po peroralni uporabi ni obsežna.

Presnova in izločanje

Klorheksidin se v telesu ne kopiči. Presnovi se ga zelo malo. 10 % absorbirane učinkovine se izloči s sečem, 90 % pa z blatom.

Lidokain

Absorpcija

Absorpcija lidokaina je različna: odvisna je od mesta in načina njegove uporabe. Iz prebavil, sluzničnih membran in skozi poškodovano kožo se hitro resorbira, vendar pa se pred vstopom v sistemski krvni obtok v veliki meri razgradi. Absorpcija s sluzničnih membran po lokalni uporabi je odvisna od prekrvavljenosti in velikosti skupnega odmerka. V želodcu in črevesju se po 30 minutah v nespremenjeni obliki pojavi manj kot 17 % odmerka, v drugih tkivih pa manj kot 1,5 %.

Anestetično delovanje lidokaina po topični uporabi se pojavi čez 2 do 5 minut in traja 30 do 45 minut. Anestezija je površinska, in se ne razširi na submukozne strukture.

Porazdelitev

Lidokain se dobro porazdeli po tkivih (ledvice, pljuča, jetra, srce, maščobno tkivo). Lidokain prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in placento ter v materino mleko.

Presnova in izločanje

Presnovi se po prvem prehodu skozi jetra. V jetrih se dealkilira. Prva presnovka sta farmakološko aktivna. Pri nekaterih bolnikih delujeta toksično na osrednje živčevje. Lidokain se izloča v obliki presnovkov skozi ledvice, 10 % pa se ga izloči nespremenjenega. Biološka razpolovna doba lidokaina je ena in pol do dve uri pri odraslih. Biološka razpolovna doba lidokainovih presnovkov je dve do deset ur. Biološka razpolovna doba se podaljša pri kongestivnem srčnem popuščanju, jetrnih boleznih in miokardnem infarktu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Objavljeni predklinični podatki kažejo na dobro prenašanje in majhno toksičnost klorheksidina in lidokaina.

Klorheksidin

Klorheksidin se po topikalni uporabi skoraj ne absorbira. V urinu laboratorijskih živali so detektirali le neznatne količine klorheksidina. LD₅₀ klorheksidina je različna pri posameznih živalskih vrstah in se giblje od 21 mg/kg (pri podganah po i.v. uporabi) do 5000 mg/kg (pri podganah po peroralni uporabi). Študije subkronične toksičnosti so pri najmanjših testiranih odmerkih pokazale minimalno iritacijo kože (eritem, edem, luščenje in/ali razpokanje). Pri testiranju katerega koli odmerka niso bile opažene malformacije ali razvojna toksičnost. In vivo študiji mutagenosti na sesalcih nista pokazali mutagenih učinkov klorheksidin glukonata.

V dolgotrajnih študijah toksičnosti pri podganah niso opazili znakov kancerogenosti klorheksidina.

Lidokain

LD₅₀ lidokaina je različna pri posameznih živalskih vrstah, in se giblje od 19,5 mg/kg (pri miših po i.v. uporabi) do 317 mg/kg (pri podganah po peroralni uporabi).

Lidokain je nevrotoksičen zaradi neposrednega delovanja na senzorne nevrone in zaradi indukcije zvišanja kalcijevih ionov znotraj celic. Lidokain je manj kardiotoksičen kot bupivakain. Nevrotoksični učinki, ki so jih opazili po intratekalni infuziji so bili odvisni od odmerka.

Pri potomcih SD podgan, ki so prejele lidokain, niso opazili pomembnih učinkov.

Študije mutagenosti z Ames-ovim testom z lidokainom ali njegovimi presnovki niso pokazale mutagenega potenciala. V raziskavah kronične izpostavljenosti visokih odmerkov metabolita lidokaina 2,6-ksilidina na podganah, ki so mu bile transplacentarno izpostavljene in nato z njim hranjene po porodu, so s tem izredno občutljivim sistemom preskušanja opazili pojav malignih in benignih novotvorb, posebej v nosni votlini.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

levomentol
sorbitol (E420)
magnezijev stearat (E572)
citronska kislina, brezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/Alu folije ali PVC/PE/PVDC/Alu folije.
Škatla z 20 (2 x 10), 24 (2 x 12) ali 36 (3 x 12) pastilami v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00197/002-004,008-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 02. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 27.06.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 01. 2022