

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Angal 5mg/1mg
pastila

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pastila sadrži 5 mg hlorheksidin dihidrohlorida i 1 mg lidokain hidrohlorida.
Pomoćne supstance sa poznatim učinkom: sorbitol (E420). Jedna pastila sadrži 1,2 g sorbitola.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Pastile

Opis: bijele do gotovo bijele okrugle tablete sa mogućim tačkicama.
Jedna pastila sadrži 5 mg hlorheksidin dihidrohlorida i 1 mg lidokain hidrohlorida.

Sadržaj i način pakovanja

Kutija sadrži 24 pastile u Alu/PVC/PCTFE blisteru.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Angal pastile sadrže dvije aktivne supstance. Hlorheksidin je bisbigvanidni antiseptik, koji ima antimikrobno dejstvo na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, pretežno u vegetativnom obliku (na sobnoj temperaturi ne djeluje na spore) i antimikotičko dejstvo na dermatofite i gljivice. Hlorheksidin brzo sprečava infektivnost nekih lipofilnih virusa (influenza virus, herepes virus, HIV). Osjetljivost pojedinačnih bakterijskih sojeva je vrlo raznovrsna. Djeluje kao bakteriostatski lijek u nižim koncentracijama i kao baktericidni u višim.

Druga aktivna komponenta u Angal pastilama je lidokain, lokalni anestetik iz amidne grupe. On pokazuje lokalni analgetski učinak.

Angal pastile posjeduju dvostruko djelovanje (antimikrobno i lokalno analgetsko), zbog čega se lokalno upotrebljava za:

- liječenje upale sluznice usta (stomatitis, gingivitis) i ždrijela
- ublažavanje bola kod upale sluznice usta
- ublažavanje simptoma kod upaljenog ždrijela (bolno gutanje, iritacija, nadražljivost).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli: 6 do 10 pastila dnevno.

Adolescenti starosti od 12 do 16 godina: 6 do 10 pastila dnevno.

Maksimalna pojedinačna doza za odrasle i adolescente je 5 mg hlorheksidina i 1 mg lidokaina.

Maksimalna dnevna doza hlorheksidina je 50 mg i lidokaina 10 mg.

Djeca starija od 6 godina: pola doze za odrasle, tj. tri do pet pastila dnevno.

Maksimalna pojedinačna doza za djecu je 5 mg hlorheksidina i 1 mg lidokaina. Maksimalna dnevna doza hlorheksidina je 25 mg i lidokaina 5 mg.

Angal pastile su kontraindikovane kod djece mlađe od 6 godina (pogledati dio 4.3 Kontraindikacije).

Pastile su namijenjene za lokalnu primjenu u oralnoj šupljini i ždrijelu. Pastila se topi u ustima; aktivna supstanca se oslobađa polako i postepeno i lokalno djeluje.

Ovaj lijek se ne bi trebao koristiti neprekidno duže od tri do četiri dana, niti prečesto. Ako se simptomi pogoršaju ili ne dođe do poboljšanja u tom periodu ili ako pacijent ima i bakterijsku infekciju praćenu povišenom tjelesnom temperaturom, takvu infekciju treba dodatno liječiti.

Pacijenti oboljeli od dijabetes melitusa

Angal pastile sadrže sorbitol, što znači da ih mogu upotrebljavati pacijenti sa dijabetes melitusom, ali zato nisu prikladne za osobe s urođenom intolerancijom fruktoze.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivne supstance (hlorheksidin ili lidokain) ili na lokalne anestetike amidnog tipa ili na bilo koji drugi pomoćni sastojak
- djeca mlađa od 6 godina
- djeca sa pozitivnom ličnom anamnezom na mišićne grčeve (uključujući i febrilne konvulzije), jer Angal sadrži levomentol.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bakterijsku infekciju praćenu povišenom tjelesnom temperaturom bi trebalo liječiti odvojeno; u takvim stanjima Angal pastile bi se trebale upotrebljavati kao dopunski lijek za olakšanje bolova u grlu.

Oprez je potreban kada se ovaj lijek daje pacijentima sa zastojnom srčanom insuficijencijom, smanjenom funkcijom jetre ili pri istovremenoj primjeni s analogima lidokaina (antiaritmici klase I), jer se mogu pojačati toksična neželjena dejstva lidokaina.

Pacijenti koji su skloni reakcijama preosjetljivosti bi trebali oprezno upotrebljavati Angal pastile.

Za samoliječenje Angal pastile se ne bi trebale koristiti neprekidno duže od tri do četiri dana, niti prečesto. Trebale bi se upotrebljavati toliko dugo dok se bol ili nadražaj u ždrijelu, zbog upale, ne smanje.

Posebna upozorenja koja se odnose na pomoćne supstance

Sorbitol

Jedna pastila sadrži 1,2 g sorbitola. Pacijenti sa rijetkim urođenom intolerancijom fruktoze, ne bi trebalo da upotrebljavaju ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Lidokain je poznati inhibitor izoenzima jetre CYP1A2, dok u određenoj mjeri takođe inhibira i izoenzime 2D6 i 3A4. Međutim interakcije sa nevednim enzimima su klinički bez značaja pri preporučenoj primjeni.

Pacijenti ne bi trebali upotrebljavati Angal pastile istovremeno s inhibitorima holinesteraze (npr. neostigmin, distigmin, piridostigmin) ili sa drugim lijekovima za liječenje *miastenije gravis*.

Za vrijeme liječenja Angal pastilama pacijent ne bi trebalo da koristi druge lokalne antiseptike. Ovo se ne odnosi na Angal sprej koji takođe sadrži hlorheksidin i lidokain, kao i pastile. Pojedinačna doza pastila se treba zamijeniti pojedinačnom dozom spreja. Pacijent ne bi trebalo da prekorači dozvoljenu maksimalnu dnevnu dozu u kombinaciji pastila i spreja. Kombinacija Angal spreja i Angal pastila se ne bi trebala upotrebljavati kod djece.

Pošto pasta za zube može da sadrži anjonske surfaktante (npr. natrijum laurilsulfat) ili neke druge sastojke (npr. alginate, tragakant) koji su inkompatibilni sa hlorheksidinom, preporučuje se da se napravi najmanje 30 minuta razmaka između upotrebe paste za zube i oralnih preparata hlorheksidina.

4.6 Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se preporučuje za lokalnu upotrebu u regiji ždrijela.

Trudnoća

Promijenjena farmakokinetika i farmakodinamika lidokaina u trudnoći mogu biti odgovorne za simptome toksičnosti. Do danas nema zadovoljavajućih i kontrolisanih studija o upotrebi hlorheksidina kod trudnica.

Dojenje

Metaboliti lidokaina se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, štetni učinci po dojenče nisu prijavljivani. Ne zna se da li hlorheksidin prelazi u majčino mlijeko.

Međutim, upotreba Angala se ne preporučuje, osim ako očekivana korist prevazilazi moguće rizike.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nisu se provodile studije o uticaju na sposobnost vožnje i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Kod lokalne primjene u ustima i na ždrijelu, ograničene na kraći vremenski period i u preporučenim dozama, ovaj lijek se dobro podnosi.

Procjena učestalosti neželjenih dejstava se bazira na sljedećim podacima o učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: methemoglobinemija

Poremećaji imunog sistema

Često: kožne reakcije preosjetljivosti

Rijetko: jake reakcije preosjetljivosti, uključujući i anafilaktički šok

Nepoznato: reakcije kasne preosjetljivosti (kontaktna alergija, fotosjetljivost) ili druge lokalne reakcije na koži ili zubima

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: anksioznost, uznemirenost, euforija

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznato: pospanost, ošamućenost, dezorijentacija, konfuznost (uključujući govornu konfuziju), vrtoglavica, drhtavica, psihoza, nervoza, parestezije, utrnulost, konvulzije, nesvjesno stanje i koma

Poremećaji oka

Nepoznato: poremećaji vida uključujući zamagljen vid i dvoslike

Poremećaji uha i ravnoteže

Nepoznato: tinitus

Poremećaji disajnog sistema, grudne supljine i medijastinuma

Nepoznato: dispneja, respiratorni distres sindrom, depresija disanja, zastoj disanja

Poremećaji probavnog sistema

Često: mučnina, povraćanje, bol u stomaku

Nepoznato: teškoće pri gutanju, ulceracije u ustima

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: kontaktni dermatitis

Nepoznato: lihenoidne reakcije

Poremećaji mišičnoskeletnog i vezivnog tkiva

Nepoznato: grčevi u mišićima ili tremor

Opšti poremećaji i poremećaji mjesta primjene

Nepoznato: astenija, prolazni poremećaji okusa ili osjećaj peckanja na jeziku, osjećaj toplote ili hladnoće

Pri produženoj i stalnoj primjeni hlorheksidina može se javiti privremena smeđa prebojenost zuba. Takođe, ova obojenost se može otkloniti. Nema podataka o bojenju zuba kada se ovaj lijek upotrebljava u regiji ždrijela.

4.9 Predoziranje

Mada se ovaj lijek upotrebljava lokalno ograničen na oralnu šupljinu, postoji mogućnost predoziranja slučajnim unosom pastile ili zbog nepažnje, posebno kod djece.

Hlorheksidin se apsorbira iz probavnog sistema u vrlo malim količinama. Lidokain se apsorbira brže, međutim, njegova bioraspoloživost je samo oko 35% nakon peroralne primjene. Toksičnost je udružena sa koncentracijama lidokaina u plazmi većim od 6 mg/l.

Nakon peroralne primjene prevelikih doza (više od 20 pastila dnevno) izuzetno se mogu javiti poremećaji gutanja (smanjena kontrola refleksa gutanja).

Simptomi sistemske intoksikacije su rezultat dejstva na centralni nervni sistem i kardiovaskularni sistem. Prvi znaci predoziranja pokazuju poremećaje od strane centralnog nervnog sistema.

Sljedeći simptomi se mogu javiti kod sistemske intoksikacije:

*** Poremećaji centralnog nervnog sistema:**

glavobolja, halucinacije, vertigo, uspavanost, nervoza, tinitus, parestezije, poremećaj govora, poremećaji sluha, perioralna utrnulost, metabolička acidoza, nistagmus, tremor mišića, psihoza, konvulzije, zastoje disanja, koma sa grčevima, snižen nivo svijesti.

*** Poremećaji kardiovaskularnog sistema:**

kardiovaskularni kolaps, teška bradikardija, poremećaji srčanog ritma (sinus arrest, tahiaritmija), zastoje srca.

Takođe, poznati su pojedinačni slučajevi predoziranja hlorheksidinom: edem ždrijela i nekrotične lezije jednjaka, povećane serumske koncentracije aminotransferaza (više od 30 puta od normale), povraćanje, erozije želuca i duodenuma s aktivnim atrofičnim gastritisom, euforija, zamagljen vid i potpuni gubitak osjećaja okusa (koji traje 8 sati).

Na osnovu podataka o akutnoj, subakutnoj i hroničnoj toksičnosti aktivnih supstanci Angal pastila, kada se pravilno koriste i primjenjuju u koncentracijama sadržanim u pastilama, rizik koji se može javiti od sistemskih učinaka lidokaina je veoma mali i povezan je sa velikim nepravilnostima pri njihovoj upotrebi.

Liječenje sistemske intoksikacije

U slučaju pojave simptoma sistemske intoksikacije, liječenje se treba odmah obustaviti. Treba se izazvati povraćanje i napraviti ispiranje želuca, kao i upotrijebiti anjonska sredstva. U težim slučajevima pacijenta bi trebalo hospitalizovati zbog održavanja disanja i cirkulacije, kao i za sprečavanje dehidracije.

Lijek izbora za liječenje grčeva je diazepam.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za lokalnu terapiju sluznice ždrijela, antiseptici

ATC: R02AA05

Lidokain hidroklorid je lokalni periferni anestetik amidnog tipa. Ispoljava površni analgetski učinak bez sprečavanja propagacije nervnih impulsa na mjestu primjene.

Pošto je lokalni anestetik, lidokain ima isti mehanizam dejstva kao i drugi lijekovi iz ove grupe; sprečava stvaranje i sprovođenje nervnih impulsa u senzornim, motornim i vegetativnim nervima. Svoje dejstvo prvenstveno ispoljava na ćelijskoj membrani gdje sprečava unutrašnje kretanje jona natrijuma kroz membranu nerava. Zbog progresivnog širenja anestetikog dejstva kroz nerv povećava se prag za električnu ekscitaciju, sprovođenje nervnih impulsa je usporeno i smanjena je propagacija akcionog potencijala; na kraju provodljivost kroz nerve se u potpunost zaustavlja. Uopšteno, lokalni anestetici brže blokiraju vlakna vegetativnih nerava, mala mijelinizirana (osjećaj bola) i mala mijelinizirana vlakna (osjećaj bola i temperature), zatim velika mijelinizirana vlakna (osjećaj dodira, pritiska).

Na molekularnom nivou lidokain specifično blokira kanale jone natrijuma u neaktivnom stanju i na taj način sprečava stvaranje aktivnog potencijala. Posljedično, ovaj mehanizam sprečava provodljivost impulsa kada se lidokain upotrebljava lokalno u blizini nerava.

Bitno je dejstvo na lokalne nerve pri upotrebi lidokaina kao lokalnog anestetika. Odnosi između učinkovitosti i toksičnosti je povoljan. Alergijske reakcije koje su prouzrokovane lidokainom se rijetko uočavaju.

Hlorheksidin je bisbigvanidni katjonski antiseptik koji ispoljava antimikrobni učinak i na Gram-pozitivne (npr. *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*) i u manjoj mjeri na Gram-negativne mikroorganizme, posebno u vegetativnom obliku (nije učinkovit protiv spora bakterija na sobnoj temperaturi). Takođe ispoljava antimikotični učinak na dermatofite i gljivice. Brzo inaktivira neke od lipofilnih virusa (npr. influenza virus, herpes virus, HIV).

Hlorheksidin pokazuje bakteriostatsko dejstvo u nižim i baktericidno dejstvo u višim koncentracijama. Njegova molekula ima jak pozitivni naboj, zbog toga se on apsorbira na negativnom naboju površine bakterijske ćelije. Apsorpcija je specifična i dešava se na posebnom, fosfatnom dijelu zida bakterijske ćelije. Ovo prekida cjelovitost ćelijske membrane i rezultira povećanom propustljivošću.

Hlorheksidin se apsorbira na negativnom naboju površine zuba, intraoralnih plakova ili sluznice usta; ovo omogućava da ostane duže u oralnoj šupljini.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Hlorheksidin

Apsorpcija

Hlorheksidin se slabo apsorbira kada se primjenjuje lokalno ili kada se daje peroralno.

Nakon lokalne primjene na netaknutoj koži, hlorheksidin glukonat se apsorbira na vanjskim slojevima kože, što rezultira stalnim (rezidualnim) antimikrobnim djelovanjem na kožu. U farmakokinetičkim studijama, pronađeno je da prosječno 30% hlorheksidina ostaje u oralnoj šupljini nakon ispiranja, koje se zatim postepeno oslobađa u pljuvačku. Pacijenti progutaju oko 4% hlorheksidina.

Distribucija

Nakon peroralne primjene vezivanje hlorheksidina za proteine plazme nije obimno.

Metabolizam i izlučivanje

Hlorheksidin se ne nakuplja u organizmu. Sporo se metaboliše. 10% apsorbirane aktivne supstance se izlučuje putem urina i 90% putem fecesa.

Lidokain

Apsorpcija

Stopa sistemske apsorpcije lidokaina zavisi od mjesta i puta primjene. Brzo se apsorbira iz probavnog sistema, sluznica i preko oštećene kože, međutim, prije ulaska u sistemska cirkulaciju, uglavnom se

razgradi. Apsorpcija sa sluznica nakon lokalne primjene zavisi od perfuzije i od ukupne doze. U probavnom sistemu 30 minuta nakon primjene se nalazi manje od 17% doze i manje od 1,5% u drugim tkivima.

Anestetsko dejstvo lidokaina se javlja 2 do 5 minuta nakon lokalne primjene i traje 30 do 45 minuta. Anestezija je površinska i ne širi se u submukozne slojeve.

Distribucija

Lidokain se dobro raspodjeljuje kroz tkiva (bubrezi, pluća, jetra, masno tkivo). Lidokain prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Metabolizam i izlučivanje

Lidokain se metaboliše putem prvog prolaska kroz jetru. U jetri se dealkiliše. Prva dva metabolita su farmakološki aktivna. Kod nekih pacijenata ova dva metabolita izazivaju toksične učinke na centralni nervni sistem.

Lidokain se uglavnom izlučuje putem bubrega obliku metabolita, 10% se izlučuje kao nepromijenjena supstanca. Biološko poluvrijeme izlučivanja lidokaina je 1,5 do 2 sata kod odraslih. Biološko poluvrijeme izlučivanja metabolita lidokaina je 2 do 10 sati.

Biološko poluvrijeme izlučivanja je produženo kod zastojne srčane insuficijencije, bolesti jetre i infarkta miokarda.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Objavljeni pretklinički podaci opširno ukazuju da se hlorheksidin i lidokain dobro podnose i da imaju nizak nivo toksičnosti.

Hlorheksidin

Hlorheksidin se praktično ne apsorbuje kada se lokalno primjenjuje. Neznatne količine se otkrivaju u urinu eksperimentalnih životinja.

LD₅₀ zavisi od životinjske vrste i kreće se od 21 mg/kg (pacovi, i.v) do 5.000 mg/kg (pacovi, oralno). Ispitivanja subhronične toksičnosti su pokazala minimalnu toksičnost na kožu (eritem, edem, deskvamacija i/ili pucanje kože) pri najnižim testiranim dozama.

Pri bilo kojem testiranom doznom nivou nisu uočene malformacije ili toksičnost po razvoj.

Za vrijeme procjenjivanja hlorheksidin glukonata u dvije *in vivo* mutagene studije na sisarima nije uočeno mutageno dejstvo.

Za vrijeme dugoročnih studija toksičnosti kod pacova nema izvještaja o kancerogenosti.

Lidokain

LD₅₀ zavisi od životinjske vrste i kreće se od 19,5 mg/kg (miševi, i.v) do 317 mg/kg (pacovi, oralno).

Lidokain pokazuje neurotoksičnost na senzorne neurone, što nastaje zbog direktnog dejstva na senzorni neuron i zbog toga što je lidokainom podstaknuti influx intracelularnih jona Ca²⁺. Lidokain je manje kardiotoksičan od bupivakaina.

Neurotoksično dejstvo uočeno nakon kontinuirane intratekalne infuzije je bilo dozno zavisno.

Nisu uočena značajna dejstva na potomke pacova nakon primjene lidokaina.

Ispitivanje mutagenosti upotrebom Ames testa nije pokazalo mutageni potencijal lidokaina ili njegovih metabolita.

Prekomjerno osjetljivi testovi hroničnog izlaganja velikim dozama metabolita 2,6-ksilidin lidokaina su pokazali maligne i benigne formacije, posebno u nosnoj šupljini, kod pacova koji su bili izloženi i *in utero* i nakon porođaja (hranjeni 2,6-ksilidin lidokainom).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Levomentol

Sorbitol

Magnezijum stearat (E572)

Bezvodna limunska kiselina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, zaštićen od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blistar pakovanja napravljena od PVC/PCTFE-a i aluminijske folije.

Kutije sa 24 pastile u blisteru (2x12).

Jedna pastila sadrži 5 mg hlorheksidin dihidrohlorida i 1 mg lidokain hidrohlorida.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

BRp - Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Angal 5mg/1mg pastila, 24 pastile u kutiji: reg.br.: 04-07.3-2-4662/22 od 12.01.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

12.01.2024. godine