

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Angal® Limun, 5 mg/1 mg, komprimovana lozenga

INN: hlorheksidin/lidokain

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna komprimovana lozenga sadrži 5 mg hlorheksidin-dihidrohlorida i 1 mg lidokain-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

sorbitol (E420), aspartam (E951) i aroma limuna (sadrži benzilalkohol). Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Komprimovana lozenga.

Bele do skoro bele, blago tačkaste okrugle tablete ukusa na limun; prečnik lozenge je 15,8 mm -16,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Angal Limun, komprimovane lozenge, ima dvostruko dejstvo (antiseptičko i analgetičko), pa se zbog toga koristi za:

- lokalno ublažavanje simptoma infekcije ili zapaljenja ždrele, kao što su bolno gutanje i iritacija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i deca starija od 12 godina: 6 do 10 lozengi dnevno.

Maksimalna pojedinačna doza za odrasle je 5 mg hlorheksidin-dihidrohlorida i 1 mg lidokain-hidrohlorida.

Maksimalna dnevna doza za odrasle je 50 mg hlorheksidin-dihidrohlorida i 10 mg lidokain-hidrohlorida.

Kod dece uzrasta ispod 12 godina, upotreba leka Angal Limun je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Način primene

Lek Angal Limun je namenjen za lokalnu upotrebu u oralnoj duplji i ždrele.

Lozengu treba polako rastopiti u ustima. Ne uzimati više lozengi odjednom. Aktivne supstance se polako i postepeno oslobađaju sa lokalnim dejstvom.

Kod samolečenja ovaj lek ne treba koristiti neprekidno duže od 3-4 dana, niti u suviše kratkim razmacima.

Ako tokom ovog vremenskog perioda dođe do pogoršanja simptoma ili ne dođe do poboljšanja ili ako pacijent ima bakterijsku infekciju udruženu sa povišenom telesnom temperaturom, ovu infekciju treba dodatno lečiti.

Pacijenti sa dijabetesom

Lek Angal Limun sadrži sorbitol, pa ga mogu koristiti osobe koje boluju od dijabetesa.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. ili preosetljivost na anestetik iz grupe amida, kao što je lidokain
- Deca uzrasta ispod 12 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bakterijske infekcije udružene sa povišenom telesnom temperaturom treba lečiti odvojeno; u ovim slučajevima lek Angal Limun se može koristiti kao dodatna terapija za ublažavanje bola u ždreću.

Potreban je oprez kada se ovaj lek koristi kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, oslabljenom funkcijom jetre ili istovremenom primenom analoga lidokaina (antiaritmika klase I) s obzirom da se mogu pojačati neželjena dejstva lidokaina.

Takođe, pacijenti skloni reakcijama preosetljivosti treba oprezno da koriste lek Angal Limun.

Pacijenti ne smeju da koriste ovaj lek neprekidno tokom dužeg vremenskog perioda, niti u suviše kratkim razmacima. Lek koristiti samo tokom vremenskog perioda koji je neophodan za ublažavanje bola ili smanjenje iritacije nastale usled zapaljenja ždreća.

Ako nakon 3-4 dana upotrebe leka ne dođe do poboljšanja stanja ili se stanje pogorša, potrebno je odrediti dalju terapiju.

Pacijenti ne treba da jedu, piju, niti da peru zube najmanje 30 minuta nakon upotrebe leka.

Lek Angal Limun sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži aspartam (E951) koji je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.

Takođe, ovaj lek sadrži benzilalkohol koji može izazvati alergijske reakcije. Benzilalkohol može izazvati i blagu lokalnu iritaciju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lidokain je poznati inhibitor enzima jetre CYP1A2 i u manjem stepenu i 2D6 i 3A4, međutim, interakcije sa supstratima za pomenute enzime nisu od kliničkog značaja kada se lekovi primenjuju kako je preporučeno.

Pacijenti ne smeju da koriste lek Angal Limun istovremeno sa inhibitorima holinesteraze (npr. neostigmin, distigmin, piridostigmin) ili sa drugim lekovima za lečenje miastenije.

Tokom terapije sa lekom Angal Limun, pacijenti ne smeju istovremeno da uzimaju druge lokalne antiseptike. Ovo se ne odnosi na Angal u obliku spreja jer sadrže hlorheksidin i lidokain kao i lozenge. Pojedinačnu dozu lozenge treba zameniti sa pojedinačnom dozom spreja. Pacijenti ne smeju da premaše maksimalne dnevne doze prilikom kombinovanja spreja i lozenge. Kombinacija lozengi i spreja ne sme da se primenjuje kod dece.

Hlorheksidin je inkompatibilan sa anjonskim supstancama (npr. natrijum-laurilsulfat) i određenim drugim supstancama (npr. alginati, tragakanta) koje su često prisutne u pastama za zube. Zbog toga, između pranja zuba i upotrebe lozengi treba da prođe najmanje 30 minuta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ovaj lek je namenjen za lokalnu upotrebu u predelu ždreća.

Trudnoća

Izmenjena farmakokinetska i/ili farmakodinamska svojstva lidokaina mogu dovesti do toksičnih dejstava tokom trudnoće. Nema dovoljno adekvatnih i kontrolisanih studija pri upotrebi hlorheksidina tokom trudnoće.

Dojenje

Metaboliti lidokaina se izlučuju u majčino mleko, ali nisu uočena neželjena dejstva kod novorođenčeta/odojčeta. Nije poznato da li se hlorheksidin izlučuje u majčino mleko.

Međutim, ne preporučuje se upotreba leka Angal Limun tokom trudnoće i dojenja, osim ako je očekivana korist od upotrebe leka veća od mogućeg rizika.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju lidokaina i hlorheksidina na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Prilikom lokalne primene u usta i ždrelo, tokom kratkog vremenskog perioda i u preporučenim dozama, ovaj lek se dobro podnosi.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: methemoglobinemija.

Poremećaji imunskog sistema

Često: reakcije preosetljivosti na koži.

Retko: teške reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktički šok.

Nepoznato: odložene reakcije preosetljivosti (kontakna alergija, fotosenzitivnost) ili druge lokalne reakcije na koži ili zubima.

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: anksioznost, agitacija, euforija.

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznato: pospanost, vrtoglavica, dezorijentacija, konfuzija (uključujući konfuziju u govoru), ošamućenost, tremor, psihoza, nervoza, parestezija, utrnulost, konvulzije, gubitak svesti, koma.

Poremećaji oka

Nepoznato: poremećaji vida, uključujući zamućen vid ili duple slike.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Nepoznato: dispnea, respiratorni distress sindrom, respiratorna depresija, respiratorni arrest.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, povraćanje, abdominalni bol.

Nepoznato: teškoće pri gutanju, ulkusi u ustima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: kontaktni dermatitis.

Nepoznato: lihenoidna reakcija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato: grčenje mišića ili tremor.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nepoznato: astenija, prolazni poremećaj čula ukusa ili osećaj pečenja na jeziku, osećaj toplote ili hladnoće.

Kod produžene i kontinuirane primene hlorheksidina preko celokupne površine usne duplje, kod pojedinih pacijenata se može javiti privremena tamna prebojenost zuba. Prebojenost zuba se može ukloniti. Do sada nije bilo izveštaja o prebojenosti zuba kada se lek primenjuje samo u regiji ždrela.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iako je ovaj lek namenjen za lokalnu primenu u usnu duplju, postoji mogućnost predoziranja ako se lek slučajno ili namerno proguta. Ovo se lako može desiti kod dece.

Resorpcija hlorheksidina iz gastrointestinalnog trakta je neznatna. Resorpcija lidokaina je brža, međutim njegova bioraspoloživost je samo 35%. Toksičnost je povezana sa koncentracijama lidokaina u plazmi koje su veće od 6 mg/L.

Nakon primene prevelikih doza (više od 20 lozengi na dan) izuzetno se mogu javiti problemi sa gutanjem (smanjena kontrola refleksa gutanja).

Sistemska intoksikacija je posledica dejstava na centralni nervni sistem i kardiovaskularni sistem. Prvi simptomi predoziranja se manifestuju u vidu poremećaja centralnog nervnog sistema.

Simptomi koji se mogu javiti kod sistemske intoksikacije su sledeći:

- poremećaji centralnog nervnog sistema:

glavobolja, halucinacije, vrtoglavica, pospanost, agitacija, tinitus, parestezija, poremećaji govora ili sluha, perioralna utrnulost, metabolička acidoza, nistagmus, mišićni tremor, psihoze, konvulzije, respiratorni arrest, epileptična koma, smanjeno stanje svesti.

- efekti na kardiovaskularni sistem:

kardiovaskularni kolaps, teška bradikardija, poremećaji srčanog ritma (sinusni arrest, tahiaritmije), srčani zastoj.

Dodatno, poznati su pojedinačni slučajevi predoziranja hlorheksidinom. U ovim slučajevima, uočena su sledeća dejstva: edem ždrela, nekrotične lezije ezofagusa, povećane vrednosti aminotransferaza u serumu (do

30 puta veće vrednosti od normalnih), povraćanje, erozije u želucu i dvanaestopalačnom crevu uključujući aktivni atrofični gastritis, euforija, zamućenje vida i potpuni gubitak osećaja ukusa (koji traje 8 sati).

Na osnovu podataka o akutnoj, subakutnoj i hroničnoj toksičnosti obe aktivne supstance, kada se koristi na odgovarajući način i primenjuje u koncentracijama koje se nalaze u lozengi, rizik da će se javiti uglavnom sistemska dejstva lidokaina je veoma mali i povezan je sa velikim nepravilnostima pri upotrebi leka.

Terapija sistemske intoksikacije

Ukoliko se jave znaci sistemske intoksikacije, terapiju treba odmah prekinuti. Potrebno je indukovati povraćanje i sprovesti gastričnu lavažu i primeniti anjonske preparate. U težim slučajevima, pacijenta treba hospitalizovati radi održavanja disanja i cirkulacije i radi sprečavanja dehidracije. Diazepam je lek izbora za lečenje konvulzija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za lečenje bolesti grla; Antiseptici

ATC šifra: R02AA05

Lidokain-hidrohlorid je lokalni periferni anestetik iz grupe amida, koji ima površinsko analgetsko dejstvo i ne sprečava sprovođenje kroz nerv na mestu primene.

Kao lokalni anestetik lidokain ima isti mehanizam dejstva kao i ostali lekovi iz ove grupe; inhibira stvaranje i sprovođenje nervnih impulsa u senzornim, motornim i autonomnim nervima. Lidokain ostvaruje svoja dejstva primarno na ćelijskoj membrani, gde inhibira jonske kanale i na ovaj način smanjuje ulazak jona natrijuma. Zbog progresivnog širenja anestetičkog dejstva u nervu dolazi do porasta praga za električni nadražaj, odlaže se sprovođenje nervnog impulsa i smanjuje se širenje akcionog potencijala, što konačno dovodi do kompletne blokade sprovođenja. Generalno, lokalni anestetici brže blokiraju autonomne nerve, male mijelinizovane nerve (osećaj bola) i male mijelinizovane nerve (osećaj bola, temperature) nego velika mijelinizovana vlakna (osećaj dodira, pritiska).

Na molekularnom nivou lidokain specifično inhibira natrijumove jonske kanale u neaktivnom stanju i time sprečava stvaranje akcionog potencijala. Posledično, ovaj mehanizam sprečava sprovođenje impulsa kada se lidokain primeni lokalno u blizini nerva.

Uticaj na periferne nerve je važan kada se lidokain koristi kao lokalni anestetik. Odnos između efikasnosti i toksičnosti je povoljan. Alergijske reakcije uzrokovane lidokainom su uočene veoma retko.

Hlorheksidin je bisbigvanidinski katjonski antiseptik koji ima antimikrobno dejstvo na gram-pozitivne (npr. *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*) i u manjem stepenu na gram-negativne mikroorganizme, pre svega na vegetativne oblike (na sobnoj temperaturi neaktivan je protiv bakterijskih spora). Takođe, pokazuje antimikotično dejstvo na dermatofite i gljivice. Brzo inaktivira infektivnost nekih lipofilnih virusa (npr. virus gripa, herpes virus, HIV).

Deluje bakteriostatski u malim koncentracijama, a baktericidno u velikim koncentracijama.

Molekul hlorheksidina ima jako pozitivno naelektrisanje i zbog toga se adsorbuje na negativno naelektrisanu površinu bakterijske ćelije. Adsorpcija je specifična i dešava se na specifičnim delovima bakterijskog ćelijskog zida koji sadrži fosfate. Ovo remeti integritet ćelijske membrane i dovodi do porasta permeabilnosti.

Hlorheksidin se adsorbuje na negativno naelektrisanu površinu zuba, intraoralnih plakova ili mukoznoj membrani usne duplje; ovo omogućava zadržavanje hlorheksidina u usnoj duplji tokom dužeg vremenskog perioda.

5.2. Farmakokinetički podaci

Hlorheksidin

Resorpcija

Hlorheksidin se slabo resorbuje kada se primenjuje oralno ili lokalno.

Nakon lokalne primene na intaktnu kožu, hlorheksidin se adsorbuje na površinske slojeve kože dovodeći do dugotrajnog antimikrobnog dejstva na koži. U farmakokinetičkim studijama pronađeno je da u proseku 30% hlorheksidina ostaje u usnoj duplji nakon ispiranja, a zatim se postepeno oslobađa u pljuvačku. Pacijent proguta oko 4% hlorheksidina.

Distribucija

Hlorheksidin se ne vezuje u velikoj meri za proteine plazme nakon oralne primene.

Metabolizam i eliminacija

Hlorheksidin se ne akumulira u organizmu. Stepen metabolizma je neznatan.

10% resorbovane aktivne supstance se izlučuje urinom, a 90% fecesom.

Lidokain

Resorpcija

Stepen sistemske resorpcije lidokaina zavisi od mesta i načina primene. Brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, mukoznih membrana i preko oštećene kože, međutim, pre ulaska u sistemske cirkulaciju skoro u potpunosti se razgradi. Resorpcija sa mukoznih membrana nakon lokalne primene zavisi od prokrvljenosti i veličine ukupne doze. U želucu i crevima se 30 minuta nakon primene nalazi manje od 17% doze u neizmenjenom obliku, a u ostalim tkivima manje od 1,5%.

Anestetički efekat lidokaina javlja se dva do pet minuta nakon lokalne primene i traje tokom 30-45 minuta. Anestezija je površinska i ne širi se u submukozne strukture.

Distribucija

Lidokain se u velikoj meri distribuira u tkiva (bubrege, pluća, jetru, srce, masno tkivo). Lidokain prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i placentu i izlučuje se u majčino mleko.

Metabolizam i eliminacija

Lidokain se u velikoj meri metaboliše tokom prvog prolaska kroz jetru. Dealkilira se u jetri. Prva dva metabolita su farmakološki aktivna. Kod nekih pacijenata ova dva metabolita pokazuju toksična dejstva na centralni nervni sistem.

Lidokain se u obliku metabolita izlučuje putem bubrega, a 10% se izlučuje u neizmenjenom obliku. Biološko poluvreme eliminacije lidokaina je 1,5 do 2 sata kod odraslih. Biološko poluvreme eliminacije metabolita lidokaina je 2 do 10 sati.

Biološko poluvreme eliminacije je produženo kod kongestivne srčane insuficijencije, oboljenja jetre i infarkta miokarda.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Objavljeni pretklinički podaci ukazuju na to da se hlorheksidin i lidokain dobro podnose i da imaju nizak stepen toksičnosti.

Hlorheksidin

Hlorheksidin se praktično ne resorbuje kada se primenjuje lokalno. Neznatne količine hlorheksidina su detektovane u urinu laboratorijskih životinja.

LD₅₀ hlorheksidina zavisi od vrste životinja i kreće se u opsegu od 21 mg/kg (kod pacova nakon i.v. primene) do 5000 mg/kg (kod pacova nakon oralne primene).

Studije subhronične toksičnosti pokazale su minimalnu iritaciju kože (eritem, edem, deskvamacija i/ili fisure) pri ispitivanju najmanjih doza.

Nisu otkrivene vidljive malformacije ili razvojna toksičnost pri bilo kojoj ispitivanoj dozi.

Nisu uočena mutagena dejstva u *in vivo* studijama mutagenosti kod sisara u kojima je ispitan hlorheksidin. Nisu uočeni znaci karcinogenosti kod pacova pri primeni hlorheksidina tokom dugotrajnih studija toksičnosti.

Lidokain

LD₅₀ lidokaina zavisi od vrste životinja i kreće se u opsegu od 19,5 mg/kg (kod miševa nakon i.v. primene) do 317 mg/kg (kod pacova nakon oralne primene).

Lidokain je pokazao neurotoksičnost na senzorne neurone koji su posledica direktnog delovanja na senzorne neurone i intracelularnog porasta jona kalcijuma uzrokovanog lidokainom. Lidokain je manje kardiotoksičan od bupivakaina. Neurotoksična dejstva uočena nakon intratekalne infuzije bila su dožno zavisna.

Nisu uočena značajna dejstva kod mladunaca SD pacova koji su dobijali lidokain.

Studije mutagenosti u kojima je korišćen *Ames* test nisu pružile dokaze o mutagenom potencijalu lidokaina ili njegovih metabolita.

Izuzetno osetljiv test hronične izloženosti velikim dozama metabolita lidokaina 2,6-ksilidina pokazao je maligne i benigne formacije, posebno u nosnoj šupljini, kod pacova koji su bili izloženi supstanci *in utero* i koji su ga dobijali nakon rođenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol (E420)

Magnezijum-stearat

Aspartam (E951)

Aroma limuna (sadrži benzilalkohol)

Acesulfam-kalijum (E950)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PCTFE - Alu blister deljiv na pojedinačne doze (*unit-dose blister*) u kome se nalazi 12 komprimovanih lozengi.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera deljiva na pojedinačne doze (ukupno 24 komprimovane lozenge) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD

Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-02258-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2017.