

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Angal 2 mg/0,5 mg v 1 ml oralno pršilo, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 2 mg klorheksidinijevega diglukonata (*chlorhexidini digluconas*) in 0,5 mg lidokainijevega klorida (*lidocaini hydrochloridum*).

En razpršek (85 mikrolitrov) vsebuje 0,17 mg klorheksidinijevega diglukonata in 0,04 mg lidokainijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 96-odstotni etanol. En razpršek (85 mikrolitrov) vsebuje 0,028 g etanola. Največji odmerek za odrasle (5 pritiskov na pršilo) vsebuje 0,139 g etanola. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Oralno pršilo, raztopina

Bistra brezbarvna raztopina z vonjem po meti in etanolu in okusu po mentolu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pršilo Angal ima dvojno delovanje (protimikrobno in protibolečinsko), zato se uporablja za:

- lokalno lajšanje simptomov okužb ali vnetja žrela, kot so boleče požiranje in draženje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari več kot 12 let: 3 do 5 zaporednih pritiskov na pršilno glavo, 6- do 10-krat na dan.

Otroci, stari več kot 5 let: 2 do 3 zaporednih pritiskov na pršilno glavo, 3- do 5-krat na dan.

Največji posamezni odmerek za odrasle je 0,85 mg klorheksidinijevega diglukonata in 0,21 mg lidokainijevega klorida.

Največji dnevni odmerek za odrasle je 8,5 mg klorheksidinijevega diglukonata in 2,1 mg lidokainijevega klorida.

Način uporabe

Pršilo Angal naj uporablja le en bolnik.



Pred uporabo naj bolnik obrne cevko pršilnika pravokotno na stekleničko, kot prikazujejo slike. Med obračanjem pršilnika mora pršilni nastavek držati pri stiku s pokrovčkom (sivo obarvan del na prvi sliki) in ne na koncu cevke, saj se pršilnik lahko odlomi. Pri uporabi zdravila naj široko odpre usta, usmeri pršilnik proti žrelu in pritisne na pršilno glavo. Med pršenjem naj zadrži dih.

Po uporabi obrne cevko spet navzdol, da blokira pršilno glavo.

Če bolnik pršila Angal nekaj časa ne bo uporabljal, priporočamo, da po zadnji uporabi po naslednjem postopku očisti pršilni nastavek:

1. Pršilo naj obrne na glavo in na pršilno glavo pritiska toliko časa, da izprazni tekočino, ki je ostala v pršilnem nastavku (da raztopina ne prši več iz nastavka).
2. S pršilne glave naj odstrani cevko in jo za nekaj minut položi v posodo s toplo vodo.
3. Cevko naj vzame iz vode in pusti, da se osuši.
4. Suho cevko naj namesti na pršilno glavo tako, da je obrnjena navzdol, saj se tako blokira pršilna glava.

Zdravila se za samozdravljenje ne sme uporabljati nepretrgano več kot 3 do 4 dni in tudi ne prepogosto.

Če se v tem času bolnikovo zdravstveno stanje ne izboljša ali ima bolnik bakterijsko okužbo z zvišano telesno temperaturo, je treba okužbo dodatno zdraviti.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini (klorheksidin ali lidokain) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali za lokalne anestetike amidnega tipa, kot je lidokain,
- otroci, stari manj kot 5 let,
- otroci, ki imajo v anamnezi mišične krče (tudi vročinske); zdravilo Angal namreč vsebuje levomentol,
- odvisnost od alkohola.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bakterijsko okužbo z zvišano telesno temperaturo je treba dodatno zdraviti; zdravilo Angal se lahko uporablja kot dodatno zdravilo za lajšanje bolečin v žrelu.

Pri uporabi zdravila pri bolnikih s srčnim popuščanjem, z zmanjšanim jetrnim delovanjem in pri tistih, ki uživajo antiaritmike, ki so strukturno podobni lidokainu (antiaritmiki skupine I), je potrebna previdnost, saj se lahko zvečajo neželeni učinki lidokaina.

Pršilo Angal naj previdno uporabljajo bolniki, ki so nagnjeni k preobčutljivostnim reakcijam.

Pršilo Angal ne vsebuje saharoze, zato ga lahko uporabljajo tudi bolniki s sladkorno boleznijo.

Etanol

To zdravilo vsebuje 41,6 vol% etanola (alkohola). Največji enkratni odmerek za odrasle in mladostnike, starejše od 12 let, vsebuje do največ 144,84 mg etanola, kar ustreza 3,67 ml piva oziroma 1,53 ml vina na odmerek. Največji enkratni odmerek za otroke, stare od 5 do 12 let, vsebuje do največ 86,90 mg etanola, kar ustreza 2,20 ml piva oziroma 0,92 ml vina na odmerek.

Zdravilo Angal je škodljivo za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorni nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Bolnik naj zdravila ne uporablja nepretrgano dlje časa ali prepogosto. Uporablja naj ga samo toliko časa, da si olajša bolečine ali zmanjša draženje zaradi vnetja žrela.

Če se tri do štiri dni po uporabi zdravila bolnikovo zdravstveno stanje ne izboljša ali se poslabša, se določi nadaljnji potek zdravljenja.

Bolnik si raztopine zdravila ne sme zanesti v bližino oči. Če zdravilo pride v stik z očmi, jih je potrebno vsaj 15 minut spirati s čisto vodo ali z raztopino za izpiranje oči; veke naj bodo pri tem razprte.

Po nanosu zdravila naj bolnik vsaj eno uro ne uživa hrane in pijače ter si ne umiva zob.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lidokain je inhibitor jetrnega encima CYP1A2, in v manjši meri 2D6 in 3A4, vendar so interakcije s substrati omenjenih encimov pri priporočeni uporabi klinično nepomembne.

Bolnik ne sme uporabljati pršila sočasno z zdravili, ki zavirajo delovanje encima holinesteraza (npr. neostigmin, distigmin, piridostigmin) ali z drugimi zdravili za zdravljenje miastenije.

Med zdravljenjem z zdravilom Angal bolnik ne sme jemati drugih lokalnih antiseptikov. To ne velja za pastile Angal, ki prav tako kot pršilo vsebujejo klorheksidin in lidokain. Enkratni odmerek pršila naj nadomesti enkratni odmerek pastil. Pri kombiniranju pršila in pastil Angal bolnik ne sme preseči dnevnega odmerka. Kombinacijo pršila in pastil ne smejo uporabljati otroci.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo je namenjeno lokalni uporabi v predelu žrela.

Lidokain

V času nosečnosti se lahko spremenijo farmakodinamične in/ali farmakokinetične lastnosti učinkovine, ki lahko vodijo do toksičnih učinkov. Lidokain se izloča v mleko, vendar pa v času dojenja in hkratnega prejetja lidokaina niso zabeležili neželenih učinkov na dojene otroke.

Klorheksidin

V literaturi ni na voljo zadostnih kontroliranih študij uporabe klorheksidina v času nosečnosti. O izločanju klorheksidina v mleko ni podatkov.

Kljub temu uporabe zdravila Angal med nosečnostjo in dojenjem ne priporočamo, razen če je tveganje manjše od koristi uporabe zdravila.

Zdravila Angal ni priporočljivo jemati v času nosečnosti in dojenja, ker vsebuje etanol kot pomožno snov (glejte 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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, vrtoglavica, slaba orientacija, zmedenost (tudi govora), omotičnost, 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 pri posameznikih začasno temneje obarvajo. Obarvanost se lahko odstrani. Pri uporabi, omejeni le na predel žrela, do zdaj 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 se zdravilo 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 zelo malo absorbira, lidokain pa hitreje, vendar je njegova biološka uporabnost le 35-odstotna. Toksični učinki lidokaina se pojavijo pri plazemski koncentraciji, večji od 6 mg/l.

Po uporabi prevelikih odmerkov (več kot ena steklenička pršila 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 pršilo, vsebuje, 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 zdravilo takoj prenehati uporabljati. 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 lokalni anestetik amidnega tipa. Deluje površinsko analgetično.

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 vzdražljivosti, upočasni se prevajanje impulzov in skrči širjenje akcijskega potenciala; na koncu se prevodnost popolnoma pretrga. Načelno lokalni anestetiki hitreje blokirajo avtonomna živčna vlakna, majhna nemielinizirana (občutek bolečin) in majhna mielinizirana vlakna (občutek bolečin, temperature) kot 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 kationski 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, ki vsebuje fosfate. Tako se poškoduje celična membrana in se zveča permeabilnost.

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 in topikalni uporabi je absorpcija klorheksidina slaba.

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 absorbira, vendar pa se pred vstopom v sistemski krvni obtok skoraj popolnoma razgradi. Absorpcija s sluzničnih membran po lokalni uporabi je odvisna od prekrvljenosti 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 %.

Lidokain začne po topikalni uporabi delovati anestetično čez 2 do 5 minut, učinek pa 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

Lidokain se v veliki meri presnovi 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 1,5 do 2 uri pri odraslih. Biološka razpolovna doba lidokainovih presnovkov je 2 do 10 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, da se klorheksidin in lidokain dobro prenašata in sta malo toksična.

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 klorheksidina.

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
- cineol
- glicerol (E422)
- natrijev saharinat (E954)
- citronska kislina monohidrat (E330)
- 96-odstotni etanol
- prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- steklenička iz rjavega stekla, III. hidrolitska skupina notranjih površin s 30 ml raztopine,
- zaporka z mehanskim pršilnikom in s pršilnim nastavkom s posameznimi deli iz PPL, PE, nerjavnega jekla, butilne in acetalne smole.

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. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00197/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 02. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 31.12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.10.2016