

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

15 ml raztopine vsebuje 22,5 mg benzidaminijevega klorida (kar ustreza 20,1 mg benzidamina).

1 ml raztopine vsebuje 1,5 mg benzidaminijevega klorida (kar ustreza 1,34 mg benzidamina).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

En odmerek vsebuje 1,1 g etanola, 15 mg metilparahidroksibenzoata (E218) in 750 mg glicerola (E422).

1 ml raztopine vsebuje 75 mg etanola, 1 mg metilparahidroksibenzoata (E218) in 50 mg glicerola (E422).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za grgranje/izpiranje ust

Zelena, bistra do rahlo opalescentna raztopina z vonjem poprove mete.

pH raztopine je 5,0 – 7,0.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust je lokalno delujoče zdravilo z analgetičnim in protivnetnim delovanjem, ki ga uporabljamo za lajšanje bolečih vnetnih stanj v ustni votlini in žrelu pri odraslih in mladostnikih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Odrasli in mladostniki:* Spirajte ali grgrajte s 15 ml raztopine (uporabljajte priloženo odmerno merico) 2 do 3-krat na dan v intervalih, ki ne smejo biti krajši od 1½ ure, kot je predpisano za lajšanje bolečine.

*Otroci:* ni primerno za otroke, stare 12 let in mlajše.

*Starejši:* Za starejše bolnike posebnih priporočil za odmerjanje ni.

##### Način uporabe

Za orofaringealno uporabo. Za izpiranje ali grgranje.

Raztopino je treba po uporabi izločiti iz ust.

Zdravilo RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust se običajno uporablja nerazredčeno, vendar se lahko raztopino za izpiranje razredči z vodo, če se pojavi "pekoč občutek".

To zdravilo se ne sme uporabljati po obrokih. Bolnik ne sme piti ali jesti takoj po aplikaciji, ker to pospeši

odstranitev zdravila iz ustne votline in žrela.

Neprekinjeno zdravljenje ne sme biti daljše od 7 dni.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na učinkovino benzidaminijev klorid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporaba benzidamina ni priporočljiva pri bolnikih s preobčutljivostjo na salicilate (npr. acetilsalicilno kislino in salicilno kislino) ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Dolgotrajna uporaba lahko povzroči senzibilizacijo. V tem primeru je treba zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom, da predpiše ustrezno terapijo.

Pri bolnikih, ki imajo ali so imeli bronhialno astmo, lahko pride do bronhospazma. Pri takih bolnikih je potrebna previdnost.

Izogibajte se stiku z očmi.

Če se simptomi ne izboljšajo v 3 dneh, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje 10 vol % etanola (alkohola), to je do 1,1 g na odmerek (15 ml), kar ustreza 29 ml piva oziroma 12 ml vina na odmerek. Škodljivo za tiste, ki trpijo zaradi alkoholizma. Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi boleznimi ali epilepsijo.

**Zdravilo RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust vsebuje metilparahidroksibenzoat**

Metilparahidroksibenzoat lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

**Zdravilo RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust vsebuje natrij.**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na mililiter, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi benzidamina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v zvezi z vplivom na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep se priporoča, da se zdravila RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust med nosečnostjo ne uporablja.

### Dojenje

Ni znano, ali se benzidamin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je potrebno ali se prekine dojenje ali se preneha/prekine zdravljenje z zdravilom RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust. Pri tem je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Zdravila RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust se ne sme uporabljati med nosečnostjo in dojenjem, razen če zdravnik meni, da je to nujno.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

### **4.8 Neželeni učinki**

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Uporabljene so naslednje stopnje pogostnosti: 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 ( $<1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogostejša neželena učinka sta odrevenelost in pekoč občutek v ustih.

#### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

*Zelo redki:* laringospazem ali bronhospazem

#### **Bolezni prebavil**

*Občasni:* odrevenelost/zmanjšana občutljivost v ustih (hipestezija) in pekoč občutek v ustih (bolečina v ustih)

#### **Bolezni kože in podkožja**

*Zelo redki:* pruritus, urtikarija, fotosenzitivnostna reakcija in izpuščaj

*Neznana:* angioedem

#### **Bolezni imunskega sistema**

*Neznana:* anafilaktične reakcije, ki so lahko življsko ogrožujoče, preobčutljivostne reakcije

Metilparahidroksibenzoat lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

#### 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo RUBISEPT 1,5 mg/ml raztopina za grgranje/izpiranje ust verjetno ne bo povzročilo neželenih sistemskih učinkov, tudi če bi prišlo do nenamernega zaužitja.

Zastrupitev je pričakovana zgolj v primeru nenamernega zaužitja velikih količin benzidamina (> 300 mg).

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaužitega benzidamina, so večinoma gastrointestinalni simptomi in simptomi centralnega živčnega sistema. Najpogostejši gastrointestinalni simptomi so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu in draženje požiralnika. Simptomi centralnega živčnega sistema vključujejo omotičnost, halucinacije, agitacijo, občutek tesnobe in razdražljivost.

Pri akutnem prevelikem odmerjanju je možno le simptomatsko zdravljenje. Bolnike je treba skrbno opazovati in uvesti podporno zdravljenje. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila v zobozdravstvu, druga zdravila za lokalno oralno zdravljenje, oznaka ATC: A01AD02

#### Mehanizem delovanja

Benzidamin je analog indazola in ima fizikalno-kemijske lastnosti in farmakološko delovanje, ki se razlikujejo od tistih, ki jih imajo acetilsalicilatom podobni NSAID. Za razliko od acetilsalicilatom podobnih nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki so kisline ali se presnavljajo v kisline, je benzidamin šibka baza. Nadalje se benzidamin od teh razlikuje tudi v tem, da je le šibek inhibitor sinteze prostaglandinov. Le pri koncentraciji 1mmol/L in več benzidamin učinkovito inhibira aktivnost encima ciklooksigenaze in lipoksigenaze. Večinoma učinkuje preko inhibicije sinteze provnetnih citokinov, vključno s tumorje nekrotizirajočim faktorjem alfa (TNF- $\alpha$ ) in interlevkinom-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), brez znatnega vpliva na druge provnetne (IL-6 in 8) ali protivnetne citokine (IL-10, IL-1 receptorški antagonist). Nadaljnje mehanizme delovanja, vključno z zaviranjem oksidativnega razpokanja nevtrofilcev in stabilizacijo membrane, se predpostavlja, kar dokazujejo inhibicija sproščanja zrnca iz nevtrofilcev in stabilizacija lizosomov. Lokalno anestetično delovanje spojine je bilo povezano z interakcijo s kationskimi kanalčki.

#### Farmakodinamični učinki

Benzidamin specifično deluje na lokalne mehanizme vnetja, kot so bolečina, edem ali granulom. Topikalno uporabljen benzidamin kaže protivnetno delovanje, in sicer z zmanjšanjem edemov ter tvorbe eksudata in granuloma. Poleg tega izkazuje analgetične lastnosti, če bolečino povzroči vnetno stanje, in lokalno anestetično delovanje. Na hipertermijo, ki kaže na sistemsko funkcionalno vpletenost, benzidamin vpliva le v zelo majhni meri.

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

V klinični študiji, pri 24 bolnikih s faringitisom po tonzilektomiji, je izpiranje z 0,15 % benzidaminom (5-krat na dan, 6 dni) značilno boljše in hitreje lajšalo bolečine v grlu, težave pri požiranju in izboljšalo klinične znake, vključno s hiperemijo in edemom v primerjavi s placebom na 7. dan. Podobne rezultate so zabeležili v drugih študijah pri bolnikih s tonzilitisom ali faringitisom ali po zobozdravniškem posegu. Grgranje s 30 ml 0,075 % benzidamina pred indukcijo anestezije je pri 58 odraslih, ki so bili podvrženi splošni anesteziji z intubacijo endotrahealne cevke, v prvih 24 urah značilno zmanjšalo vnetje grla/bolečine grla po operaciji v primerjavi z vodo (ki so jo uporabili pri kontrolni skupini), medtem ko je po uporabi raztopin za grgranje, ki so vsebovale acetilsalicilate, zmanjšanje vnetja/bolečin grla trajalo 4 ure. V klinični študiji pri 48 bolnikih, je spiranje z 0,15 % benzidamina štirikrat na dan med 3 do 5 tedensko

radioterapijo oralnega raka pripomoglo k značilnemu zmanjšanju bolečin in zmanjšanju obsega in izrazitosti mukozitisa v orofarinksu. Podobne učinke so opazili v študiji pri bolnikih z oralnim rakom, ki so prejeli kemoterapijo. V študiji pri 67 bolnikih s hudim orofaringealnim mukozitisom po radioterapiji, ki so spirali z raztopino benzidamina, so se bolečina pri požiranju, hiperemija in izrazitost mukozitisa značilno zmanjšali v primerjavi s placebom v prvih treh dneh zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so uporabljali benzidamin, je bila ugotovljena večja pogostnost prehodne odrevenelosti in pekočega občutka v ustni votlini, ki je bila pripisana lokalnemu anestetičnemu učinku zdravila.

Na splošno so bolniki v kliničnih preskušanjih benzidamin dobro prenašali.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi se benzidamin hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta in doseže največje koncentracije v plazmi po 2-4 urah. Študije farmakokinetike so pokazale, da se je po peroralni uporabi benzidamin dobro absorbiral, kar je bilo dokazano s povprečno sistemsko razpoložljivostjo 87 %, vendar je bila po uporabi ustne vode pri moških absorpcija učinkovine manjša. Po ponavljajočih odmerkih benzidamina, z zaužitjem, grgranjem in razprševanjem, v plazmi niso opazili pomembnega kopičenja zdravila. Kot so poročali po enkratnem dajanju, se je koncentracija benzidamina v plazmi razlikovala med zdravljenji, pri čemer je bila AUC pri pršenju in grgranju benzidamina manjša od tiste, ugotovljene po zaužitju zdravila.

Ta majhna absorpcija bi morala močno zmanjšati možnost za kakršne koli sistemske neželene učinke zdravila, kadar se benzidamin daje na ta način.

### *Porazdelitev*

Manj kot 20 % učinkovine se veže na beljakovine v plazmi. Najpomembnejši vidik porazdelitve benzidamina v tkivo je njegova težnja h koncentraciji na mestu vnetja.

### *Biotransformacija in izločanje*

Približno polovica benzidamina se nespremenjenega izloči skozi ledvice s hitrostjo 10 % odmerka v prvih 24 urah. Benzidamin se presnavlja predvsem z oksidacijo, konjugacijo in dealkilacijo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

96 odstotni etanol  
glicerol (E422)  
natrijev saharinat (E954)  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
polisorbat 20  
aroma poprove mete  
barvilo kinolinsko rumeno (E104)  
barvilo patentno modro V (E131)  
natrijev hidrogenkarbonat

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**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

120 ml raztopine v steklenici iz prozornega stekla (tipa III) (prostornine 125 ml) z belo plastično (HDPE) navojno zaporko z zaščitnim obročkom (za zaščito pred nedovoljenim poseganjem v zdravilo) in vstavljenim PE vložkom, 1 steklenica z 20 ml odmernico v škatli.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d., Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica, Hrvaška

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02531/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7. 1. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 3. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 3. 2023