

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ANGAL 2 mg/0,5 mg v 1 ml oralno pršilo, raztopina z okusom limone

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: etanol in propilenglikol (E1520). En razpršek (85 mikrolitrov) vsebuje 0,020 g etanola in 0,017 g propilenglikola. Največji odmerek za odrasle (5 pritiskov na pršilo) vsebuje 0,099 g etanola in 0,085 g propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

oralno pršilo, raztopina

Bistra brezbarvna raztopina z vonjem po limoni in etanolu in okusom po limoni.

pH raztopine pri 20 °C: 4,6 – 6,6

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Pršilo Angal je indicirano za odrasle, mladostnike in otroke, starejše od 6 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli: 3 do 5 zaporednih pritiskov na pršilno glavo, 6- do 10-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.

Pediatrična populacija:

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

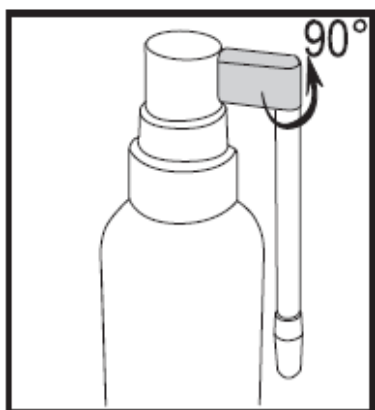
Otroci, stari od 6 do 12 let: 2 do 3 zaporednih pritiskov na pršilno glavo, 3- do 5-krat na dan.

Otroci, mlajši od 6 let: Prišilo Angal je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 6 let (glejte poglavje 4.3).

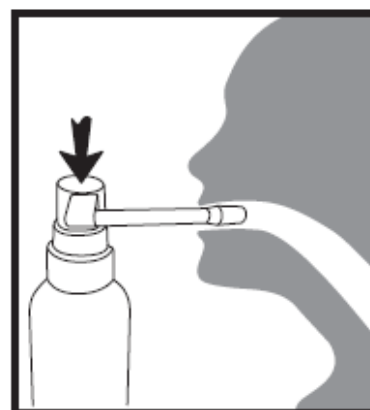
Način uporabe

za orofaringealno uporabo

Pršilo Angal naj uporablja le en bolnik.



Bolnik pred uporabo obrne cevko pršilnika pravokotno na steklenico.



Široko odpre usta, usmeri pršilnik proti žrelu in pritisne na pršilno glavo. Med pršenjem 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.

Pršilo Angal ni združljivo z nekaterimi snovmi, ki so pogosto prisotne v zobnih pastah. Zato naj med uporabo pršila Angal in umivanjem zob mine vsaj pol ure. Pršilo se ne uporablja neposredno pred ali med obrokom.

Trajanje zdravljenja

Zdravila Angal se ne sme nepretrgoma uporabljati več kot tri do štiri dni in tudi ne prepogosto. Če se v času uporabe tega zdravila bolnikovo zdravstveno stanje ne izboljša ali ima bolnik bakterijsko okužbo z zvišano telesno temperaturo, je treba okužbo dodatno zdraviti.

Sladkorni bolniki

Zdravilo Angal ne vsebuje sladkorja (saharoze), zato je primeren tudi za uporabo pri sladkornih bolnikih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (klorheksidinijev diglukonat ali lidokainijev klorid), lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1).

Otroci, stari manj kot 6 let.

Odvisnost od alkohola.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bakterijske okužbe z zvišano telesno temperaturo je treba zdraviti ločeno, v takšnih primerih lahko uporabljamo pršilo 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 (antiaritmičnih zdravil razreda I), saj se lahko okrepijo neželeni učinki lidokaina.

Pršilo Angal naj previdno uporabljajo bolniki, ki so nagnjeni k preobčutljivostnim reakcijam. Za samozdravljenje se pršila Angal ne sme uporabljati prepogosto in nepretrgano več kot 3 do 4 dni. Uporablja naj se samo tako dolgo, dokler z vnetjem povezana bolečina ali draženje žrela ne popusti.

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.

To zdravilo vsebuje 29,7 vol% etanola (alkohola). Največji enkratni odmerek za odrasle in mladostnike starejše od 12 let je vsebuje do 104,46 mg etanola, kar ustreza 2,64 ml piva oziroma 1,10 ml vina na odmerek. Največji enkratni odmerek za otroke stare od 6 do 12 let je do 62,68 mg etanola, kar ustreza 1,58 ml piva oziroma 0,66 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.

Propilenglikol lahko povzroči podobne simptome kot alkohol.

Pediatrična populacija

Pršila Angal se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let.

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 medsebojna delovanja z omenjenimi encimi pri priporočeni uporabi klinično nepomembna. Lidokaina se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi raztopinami za razkuževanje, ki vsebujejo težke kovine. Ko-ionoforeza vazoaktivnih snovi lahko signifikantno vpliva na transdermalno dostavo lidokaina.

Opisana so medsebojna delovanja lidokaina z naslednjimi zdravili, ki so klinično nepomembne: živčno-mišičnimi zaviralci, drugi antiaritmiki, hidantoini (antiepileptiki), epinefrinom, opiat, zaviralci receptorjev beta, cimetidinom, antiaritmikom meksiletinom. Klinično nepomembna medsebojna delovanja so opazili tudi pri bolnikih s kokainom povzročenim miokardnim infarktom.

Bolniki ne smejo uporabljati pršila Angal sočasno z zaviralci holinesteraz (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. Kombinacije pršila Angal in pastil Angal se ne sme uporabljati pri otrocih.

V koncentraciji 0,05 % klorheksidinijev diglukonat ni kompatibilen z borati, bikarbonati, karbonati, kloridi, citrati, nitrati, fosfati, sulfati in večino barvil, ki tvorijo slabo topne soli, ki se lahko oborijo iz raztopine.

Raztopine s klorheksidinom niso združljive z nekaterimi mili ali drugimi anionskimi spojinami (npr. alginati in tragakantom, netopnimi praški, kot je kaolin, in netopnimi kalcijevimi, magnezijevimi ali cinkovimi spojinami), ki so pogosto prisotne tudi v zobnih pastah. Zato naj med uporabo zobnih past in pršila Angal preteče vsaj 30 minut.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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 uporabe zdravila Angal pri nosečnicah in doječih materah ne priporočamo, razen če je tveganje manjše od pričakovanih koristi zdravljenja.

Plodnost

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje strojev niso izvedli. Zdravilo Angal nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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 pogostnost 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

Pogosti: preobčutljivostne reakcije na koži.

JAZMP-II/009/G-09.05.2023

Redki: hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom.
Zelo redki: koprivnica.

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: astma, dispneja, sindrom dihalne stiske, depresija dihanja, dihalni zastoj.

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu.
Neznana pogostnost: težave s požiranjem, razjede v ustih.

Bolezni kože in podkožja

Redki: kontaktni dermatitis.
Neznana pogostnost: luščenje sluznice v ustih, otekanje parotidne žleze.

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.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da sta pogostnost in resnost neželenih učinkih pri otrocih, enaki kot pri odraslih.

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 ena steklenica 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. Uporabiti je treba 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.

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 živčna vlakna, majhna nemielinizirana (občutek bolečine) in

majhna mielinizirana vlakna (občutek bolečine, 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.

Poleg blokade prevajanja v perifernih živcih, lokalni anestetiki vplivajo na vse organe, v katerih se pojavi prevajanje impulzov. Opazili so vplive na centralno-živčni sistem (CNS- "Central nervous system"), avtonomne ganglije, živčno-mišične stike in vse oblike mišičnih vlaken. Lidokain je tudi antiaritmik razreda Ib.

Klorheksidin je bisbigvanidinski kationski antiseptik. Deluje na Gram pozitivne bakterije (npr. *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*) in v manjši meri na Gram negativne bakterije, predvsem na vegetativno obliko (na spore pri običajni temperaturi ne deluje).

Protimikrobna aktivnost v slini s 0,12% in 0,2% raztopino klorheksidina je bila ocenjena v treh *in vivo* študijah, na od 10 do 15 prostovoljcev. Največjo protimikrobno aktivnost je v vseh primerih izkazala 0,2% raztopina klorheksidina (v eni izmed študij je bila protimikrobna aktivnost prisotna še vsaj 7 urah po izpiranju).

Razlike kažejo na vpliv koncentracije na protimikrobno aktivnost in vsebnost, hkrati je pomemben tudi čas trajanja uporabe (npr. čas grgranja pri izpiranju ust) in način aplikacije klorheksidina.

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 površine zob, oblog ali ustne sluznice in tako ostane dlje časa v ustni votlini. Učinkovitost antiseptikov in razkužil je odvisna od koncentracije, temperature in časa izpostavljenosti.

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.

Porazdelitev

Klorheksidin se tesno veže na beljakovine v slini. Izkazalo se je, da je klorheksidin stabilen v ustni votlini vsaj 9 ur, visoke koncentracije zdravila (2 µg/ml skupno (vezanega in prostega klorheksidina)) pa so še vedno prisotne v slini tudi po 8 urah od izpiranja ust.

Biotransformacija in izločanje

Klorheksidin se v telesu ne kopiči. Presnovi se ga zelo malo. Po zaužitju 300 mg odmerka klorheksidinijevega glukonata se ga približno 90 % izloči preko žolčnih poti z blatom in manj kot 1 % se ga izloči s sečem.

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. Pri zdravih odraslih po uporabi 2 % raztopine za izpiranje ust, niso opazili plazemskih koncentracij lidokaina, ki bi jih bilo mogoče zaznati. Pri otrocih in imunsko oslabljenih odraslih, se lidokain reabsorbira preko ustne sluznice v plazmo. Vrednosti so bile približno 0,2 mikrogramov/ml, vendar toksična plazemska koncentracija znaša 5 mikrogramov/ml.

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.

Biotransformacija in izločanje

Presnovi se po prvem prehodu skozi jetra in njegova biološka uporabnost po peroralni uporabi znaša 35 %. 90 % se ga deetilira v jetrih. 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Klorheksidin

Akutna toksičnost: Klorheksidin se praktično ne absorbira pri topikalni in peroralni uporabi. 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). Pri uporabi klorheksidina v obliki aerosola pri podganah so pri samcih določili LD₅₀ vrednost 0,30 mg/l, pri samicah pa 0,43 mg/l.

Predklinični neželeni učinki: Učinki v nekliničnih študijah so bili opaženi le pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar nakazuje majhen pomen za klinično uporabo. V *in vitro* študijah je bila delitev celic zavirana ob uporabi razkužilnih raztopin (kot je klorheksidin).

Kronična toksičnost: Študije subkronične toksičnosti so pri najmanjših testiranih odmerkih pokazale minimalno iritacijo kože (eritem, edem, luščenje in/ali razpokanje). Ekstrizični madeži na zobeh so bili opaženi pri kronični uporabi izdelkov za ustno higieno, ki vsebujejo klorheksidin.

Reproduktivna toksičnost: Študije razvojne toksičnosti pri podganah niso pokazale malformacij ali razvojne toksičnosti pri nobenem izmed testiranih odmerkov. In vitro vrednotenja teratogenih učinkov z uporabo embrionalnih celic podgan, so pokazala, da so bile celice zarodka SD-podgan visoko občutljive na toksične učinke klorheksidina, vendar ni bilo dokazov o teratogenosti.

Podatki o mutagenosti: Rezultati številnih študij mutagenosti, vključno z Ames *in vitro* testom, testom kromosomske aberacije na ovarijskih celicah kitajskega hrčka, *in vivo* testom na mišičnem mikronukleusu, niso dokazali, da lahko klorheksidin povzroči genotoksičnost. Pirogalol (presnovek klorheksidina) je pokazal rahlo genotoksičnost v Ames testu v prisotnosti S9.

Podatki o lokalni toleranci: Topikalna uporaba klorheksidina ni pokazala draženja kože v 72 h. Draženje kože se je pojavilo po 15 dneh. Lokalna uporaba v ušesu lahko privede do toksičnih učinkov na vestibularno in kohlearno funkcijo notranjega ušesa. Lokalna uporaba na očesu je pokazala znatne endotelijske morfološke spremembe, ki povzročijo edem roženice. Obstaja linearna, pozitivna in močna povezava med koncentracijo klorheksidina v preiskanem koncentracijskem območju od 0,03 % do 0,20 % in dražilnim vplivom na nosno sluznico pri zajcih. Medtem ko 0,20 in 0,12 % koncentracija klorheksidina povzroči občutno draženje v nosni votlini, pa sta se koncentraciji 0,06 in 0,03 % klorheksidinijevega diglukonata bolje prenašali. V *in vitro* študijah je bila delitev celic zavirana ob uporabi razkužilnih raztopin (kot je klorheksidin).

Lidokain

Akutna toksičnost: 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).

Predklinični neželeni učinki: Lidokain je nevrotoksičen zaradi neposrednega delovanja na senzorne nevrone in zaradi indukcije zvišanja kalcijevih ionov znotraj celic. Nevrotoksični učinki, ki so bili opaženi po intratekalni infuziji, so bili odvisni od odmerka. Intravenska uporaba lidokaina pri podganah je povzročila hipotenzijo, bradikardijo in respiratorno upočasnitev. Lidokain je manj kardiotoksičen kot bupivakain.

Kronična toksičnost: Intramuskularna 16-tedenska uporaba lidokainijevega klorida pri psih ni pokazala toksičnih učinkov. V 6-mesečni študiji pri podganah je bil lidokain po aplikaciji intramuskularnih injekcij dobro prenašan, samo najvišji odmerek (20 mg/kg) je povzročil povečanje mase nadledvične žleze. Nevrotoksičnost po subarahnoidni infuziji lidokaina je bila preučevana pri podganah. 60 % podgan je imelo rezidualno paralizo. Pojavnost paralize je bila odvisna od trajanja izpostavljenosti. Ponavljajoča se intravenska uporaba lidokaina ni pokazala toksičnih učinkov.

Reproduktivna toksičnost: Pri potomcih SD podgan, ki so prejeli lidokain, niso opazili signifikantnih učinkov. Podatki o potomcih podgan, ki so prejele injekcijo v dlesni, nakazujejo, da bi lidokain lahko bil vedenjsko teratogen in da uporaba v pozni brejosti pri podganah lahko vpliva na širši vedenjski razpon kot pri uporabi v zgodnji brejosti. Brejost ni okrepila toksičnih učinkov lidokaina.

Nezrel plod izgubi sposobnost kardiovaskularne prilagoditve asfiksiji. Lidokain ima neugoden vpliv na razvoj zarodka pri miših pred-implantacijo *in vitro* in *in vivo*. Zarodki SD-podgan: povečana incidenca konverzij položaja organov v telesu, blago zaostajanje v rasti, morfološke nenormalnosti. Podgane: pri uporabi od dneva 20 do skotitve je lidokain podaljšal termin za 7%.

Podatki o mutagenosti: Študije mutagenosti z uporabo Ames testa z lidokainom in njegovimi presnovki niso pokazale mutagenega potenciala.

Kancerogenost: Po izpostavitvi 112 podgan presnovku 2,6-dimetilanilinu *in utero* in s kasnejšim dodajanjem 3 mg učinkovine na kg hrane je skoraj polovica iz skupine razvila raka v nosni votlini in drugih tkivih. Lidokain je učinkovito zaviral invazivno

sposobnost človeških rakavih celic pri koncentracijah, ki se uporabljajo pri kirurških posegih.

Podatki o lokalni toleranci: Pri podganah, katerih srednje uho je bilo izpostavljeno lidokainu, so se pojavile motnje slušnega odziva. Očesna uporaba v majhnih koncentracijah ne povzroči okvar na očesu. Uporaba na sluznicah se dobro prenaša.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aroma limone,
glicerol (E422),
propilenglikol (E1520),
sukraloza (E955),
citronska kislina monohidrat (E330),
96 odstotni etanol,
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rok uporabnosti po prvem odprtju je 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz rjavega stekla, III. hidrolitska skupina notranjih površin s 30 ml raztopine, navojna zaporka z mehanskim pršilnikom in s pršilnim nastavkom s posameznimi deli iz PPL, PE, nerjavnega jekla in acetalne smole. Steklenica se nahaja v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02017/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 7. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 7. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 5. 2023