

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BETADINE 10 mg/ml raztopina za grgranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 10 mg jodiranega povidona, kar ustreza 1 mg joda.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za grgranje

Bistra, rjavo-rdeča raztopina z vonjem po jodu in mentolu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje in zdravljenje bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb v ustih in žrelu (gingivitis, stomatitis, afte, površinski abscesi ali herpetične lezije).
- Preprečevanje okužb pred in/ali po oralnih ali dentalnih kirurških posegih.
- Odstranjevanje neprijetnega ustnega zadaha.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Usta in žrelo se izpirajo z grgranjem 5 ml zdravila. Zdravilo se grgra vsaj 30 sekund, 3 do 4-krat na dan. Za ustno higieno se usta izpirajo z grgranjem 5 ml zdravila. Zdravilo se grgra 30 sekund, 1-krat na dan. Raztopina je učinkovita tudi, če se razredči z vodo do 10-krat.

Odmerjanje pri okvari ledvic

Uporaba zdravila se pri bolnikih z okvaro ledvic ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri okvari jeter

Študije niso bile izvedene, zato se uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro jeter ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo se mora pri otrocih, starejših od 6 let, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4). Pri otrocih, mlajših od 6 let, je uporaba zdravila kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

za oralno uporabo

Po uporabi plastenko takoj dobro zaprite.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dermatitis herpetiformis - Duhring.
- Hipertiroza.
- Druge akutne bolezni ščitnice.
- Pred in po zdravljenju z radiojodom.
- Otroci, stari manj kot 6 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi nevarnosti za nastanek metabolne acidoze ali dodatne okvare ledvic se uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Študije niso bile izvedene, zato se uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro jeter ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo se mora pri otrocih, starejših od 6 let, uporabljati previdno, ker je možna absorpcija zdravila. Zaradi povečane koncentracije joda v serumu je možna okvara ledvic (glejte poglavje 4.2). Spremljati je treba delovanje ščitnice. Če se pojavi hipotiroza, je potrebno izvesti takojšnje zdravljenje s ščitničnimi hormoni, dokler se ne obnovi normalno delovanje ščitnice. Po uporabi zdravila je potrebno nadzirati delovanje ščitnice.

Paziti je treba, da ga dojenčki po naključju ne zaužijejo.

Stalna ali podaljšana uporaba zdravila ni primerna pri bolnikih:

- zdravljenih z litijem (glejte poglavje 4.5),
- z neakutno (kronično) boleznijo ščitnice.

Zdravilo lahko uporabljamo, le če je strogo indicirano, pri bolnikih z blago nodozno golšo ali z drugo neakutno (kronično) boleznijo ščitnice in pri bolnikih s predispozicijo za avtonomne adenome ali za avtonomno disfunkcijo (posebej pri starostnikih). Pri teh bolnikih zdravila ne smemo uporabljati dalj časa, ker ne moremo popolnoma izključiti tveganja za nastanek posledične, z jodom izzvane hipertiroze. V teh primerih je treba bolnike opazovati glede zgodnjih simptomov hipertiroze in, če je nujno, nadzorovati delovanje ščitnice.

Zdravilo BETADINE je namenjeno le za uporabo v ustih in se ga zato ne sme pogoltniti.

Ob pojavu znakov neprenašanja (draženje, preobčutljivost) je potrebno zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom.

Vpliv zdravila na preiskave

Zaradi oksidativnih lastnosti je lahko zdravilo v laboratorijskih testih vzrok za lažno pozitivne rezultate, vključno s testom na okultno kri v blatu in testom na okultno kri v urinu.

Jodirani povidon lahko zmanjša privzem joda v ščitnico. To lahko vpliva na preiskave ščitnice (scintigrafijo, določanje joda, vezanega na beljakovine, diagnostiko z radioaktivnim jodom) in onemogoči načrtovano zdravljenje ščitnice z radioaktivnim jodom. Zdravilo se mora zato prenehati uporabljati najmanj 1–2 tedna pred predvideno scintigrafijo ščitnice.

Druga opozorila

Rjava barva zdravila je znak učinkovitosti zdravila. Razbarvanje pomeni, da ima zdravilo zmanjšano učinkovitost.

Če je možno, je potrebno pred grgranjem zdravila iz ust odstraniti zobne proteze in druga pomagala.

Zdravila BETADINE se pred uporabo ne sme greti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Jodirani povidon reagira z beljakovinami in drugimi nenasičenimi organskimi snovmi, npr. s sestavinami krvi ali gnoja (rana), kar vodi v zmanjšanje njegove učinkovitosti.

Če jodirani povidon uporabljamo topikalno hkrati s pripravki za oskrbo ran, ki vsebujejo encime, lahko oksidacija encimskih sestavin zmanjša učinkovitost obeh pripravkov. To se lahko zgodi tudi v primeru sočasne uporabe pripravkov, ki vsebujejo vodikov peroksid ali tavrolidin.

Zdravila BETADINE se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo klorheksidin, srebrov sulfadiazin, baze in živo srebro, ker lahko pride do delnega zmanjšanja učinkovitosti. Vse interakcije se vidno pokažejo kot razbarvanje zdravila, kar kaže na zmanjšanje aktivnosti zdravila.

Uporaba zdravila BETADINE pri bolnikih, ki se zdravijo z litijem, poveča tveganje za nastanek hipotiroze (glejte poglavje 4.4).

Če se zdravila z jodiranim povidonom uporabljajo topikalno sočasno ali takoj po uporabi z antiseptiki, ki vsebujejo oktenidin, na istem ali sosednjih mestih, lahko povzročijo prehodno temno obarvanje teh predelov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker jod lahko prehaja skozi posteljico in ker je plod občutljiv na farmakološke odmerke joda, se joda med nosečnostjo ne sme dajati v velikih količinah. Motnje v delovanju ščitnice zaradi joda lahko pri novorojenčkih nastanejo tudi zaradi prenatalne in perinatalne izpostavljenosti jodiranemu povidonu (glejte poglavje 4.8). Razvije se lahko prirojena hipotiroza in/ali golšavost. Pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene temu zdravilu, je treba spremljati delovanje ščitnice.

Pri nosečnicah se lahko pojavijo spremembe biokemijskih parametrov delovanja ščitnice.

Zdravila BETADINE se v času nosečnosti ne sme uporabljati, razen če zdravnik presodi, da so koristi za mater večje od tveganja za plod.

Dojenje

Jod se kopiči v mleku, kjer lahko njegova koncentracija kar do 8-krat preseže koncentracijo v serumu matere.

Zdravila BETADINE se v času dojenja ne sme uporabljati, razen če zdravnik presodi, da so koristi za mater večje od tveganja za dojenčka.

Plodnost

Med zdravljenjem z zdravilom BETADINE se učinkov na plodnost ne pričakuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BETADINE ob priporočeni uporabi nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z jodiranim povidonom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Neželeni učinki so lahko 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 neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| MedDRA organski sistem | Redki | Zelo redki | Neznani |
|------------------------|-------|------------|---------|
|------------------------|-------|------------|---------|

| | | | |
|---|--|---|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | | nevtropenija (pri dolgotrajnem zdravljenju) |
| Bolezni imunskega sistema | preobčutljivostne reakcije v obliki rdečine ali izpuščajev | anafilaktične reakcije s padcem krvnega tlaka (znižanje krvnega tlaka) in/ali dispnejo | |
| Bolezni endokrinega sistema | | hipertiroza pri bolnikih, ki imajo oziroma obstaja velika verjetnost da imajo bolezen ščitnice (glejte poglavje 4.4)* | hipotiroza (pri podaljšani ali razširjeni uporabi jodiranega povidona)** |
| Presnovne in prehranske motnje | | | metabolna acidoza (pri zdravljenju velikih ran in hudih opeklin), hipernatriemija (pri zdravljenju velikih ran in hudih opeklin), elektrolitsko neravnovesje (pri uporabi velikih količin jodiranega povidona) |
| Bolezni kože in podkožja | | angioedem | |
| Bolezni sečil | | | akutna odpoved ledvic, okvara ledvične funkcije (pri zdravljenju velikih ran in hudih opeklin), nenormalna osmolarnost krvi (pri uporabi velikih količin jodiranega povidona) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | lokalno draženje, srbenje in pekoč občutek | | |

*Po zelo velikem vnosu joda.

Uporaba jodiranega povidona, daljša od 3 mesecev, lahko poveča raven tiroksina ter povzroči blago hipertirozo.

**Dolgotrajna uporaba jodiranega povidona zvišuje raven TSH in znižuje raven trijodtironina in tiroksina. Pri uporabi jodiranega povidona pri odraslih lahko pride do prehodno zmanjšane delovanja ščitnice ali celo do subklinične hipotiroze. Pomembne spremembe v delovanju ščitnice pa se lahko pojavijo le pri novorojenčkih z zelo majhno porodno telesno maso, ki so bili izpostavljeni jodu.

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Po nenadnem zaužitju velike količine jodovih raztopin se simptomi akutne zastrupitve z jodom zaradi hudega korozijskega ezofagitisa in gastroenteritisa lahko kažejo s kovinskim okusom, z bolečinami in krči v trebuhu, navzeo, bruhanjem in krvavo drisko. Zaužitje joda lahko povzroči tudi korozivne učinke, kot so edem glotisa z dušenjem, aspiracijska pljučnica, pljučni edem in šok. Zaradi korozijskega gastroenteritisa in posledičnega šoka se lahko pojavijo hipotenzija, tahikardija, kolaps krvnega obtoka in okvara ledvic (akutna tubularna nekroza, ki se lahko po 1 do 3 dneh razvije v anurijo).

Delirij, agitacija, zmedenost, halucinacije in metabolna acidoza so lahko povezani z zastrupitvijo z jodom.

Topikalna uporaba jodiranega povidona lahko povzroči povečano absorpcijo joda in razvoj metabolne acidoze, odpoved ledvic in spremenjeno duševno stanje. Simptomi so povišana telesna temperatura, driska, glavobol in delirij.

Po dolgotrajnem čezmernem uživanju joda se lahko pojavijo simptomi hipertiroze (tahikardija, nemir, tresenje in glavobol).

Odmerki zaužitega joda, ki lahko povzročijo smrt, so bili v razponu od 200 mg do 20 g, ocenjeni povprečni odmerek, ki lahko povzroči smrt, pa od 2 do 4 g prostega joda.

Terapevtski ukrepi v primeru zastrupitve

Ne izzovite bruhanja. Takoj je treba dati hrano, ki vsebuje škrob in proteine, npr. koruzno moko, pomešano z mlekom ali vodo, ali izprati želodec s 5 % raztopino natrijevega tiosulfata ali suspenzijo škroba. Želodca ne izpirajte, če so prisotni znaki perforacije črevesja. Uporaba aktivnega oglja se ne priporoča. V primeru, ko je že prišlo do absorpcije, lahko toksično koncentracijo joda v serumu učinkovito znižamo s peritonealno dializo ali hemodializo.

Delovanje ščitnice je treba natančno kontrolirati s kliničnimi preiskavami, da bi izključili možnost z jodom izzvine hipertiroze oziroma da bi zagotovili zdravljenje te motnje v zgodnji fazi, če se le-ta pojavi. Nadaljnje zdravljenje mora biti osredotočeno na druge možne simptome, kot so npr. metabolna acidoza in motnje delovanja ledvic.

Zdravljenje z jodom izzvine hipertiroze

Zdravljenje z jodom izzvine hipertiroze je odvisno od oblike motnje. Blage oblike ne zahtevajo nobenega zdravljenja, pri hudih oblikah pa je lahko potrebno tirostatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na žrelo; antiseptiki, oznaka ATC: R02AA15

Jodirani povidon je znan kot močan antiseptik in dezinficiens širokega spektra delovanja (bakterije, virusi, glivice, praživali).

Antibakterijska aktivnost zdravila BETADINE je dobro poznana. Deluje na gramnegativne in grampozitivne bakterije, vključno z *E. coli*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus*, vključno s sevi, odpornimi proti meticilinu, druge stafilokoke in streptokoke kot tudi na bakterijske spore (*Bacillus spp. in Clostridium spp.*).

BETADINE je učinkovit proti *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* in *Penicillium spp.*

BETADINE je učinkovit proti praživalim (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*).

BETADINE je učinkovit proti virusu herpesa simpleksa, virusu rubele, virusu vakcinije, poliovirusom, virusu stekline in virusu človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

Jodirani povidon je bolj učinkovit kot klorheksidin glukonat, alkildiamino-etilglicin hidroklorid in benzalkonijev klorid pri dezinfekciji v bolnišnicah (proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*). Jodirani povidon je učinkovit tudi proti sevom, ki so odporni na antiseptike.

Večina mikroorganizmov ne razvije rezistence na jod.

Jodirani povidon ima enako širok spekter delovanja kot jod, ne povzroča pa za jod značilnega lokalnega draženja z rdečino, oteklino in pekočo bolečino.

Jodirani povidon je jodofor. Za jodofore je značilna kombinacija kompleksa joda z nosilcem, ki sprošča prosti jod v raztopino. Jodirani povidon je kompleks joda s polivinilpirolidonom. Jodofori se danes široko uporabljajo, da bi se zmanjšale slabe lastnosti elementarnega joda.

Prosti jod zaradi oksidacijskih lastnosti reagira z –SH ali –OH radikali aminokislin, strukturnih beljakovin in encimov v mikroorganizmih. Mehanizem delovanja je nespecifičen, kar je tudi razlog za širok spekter delovanja joda.

Različne organske snovi (npr. kri) zmanjšujejo učinkovitost joda.

Večina vegetativnih mikroorganizmov je uničenih *in vitro* v manj kot eni minuti. Mnogo jih je uničenih v 15 do 30 sekundah. Med tem procesom se jod razbarva, zato intenzivnost rjave barve služi kot indikator njegove učinkovitosti. Razbarvanje lahko zahteva večkratno odmerjanje. O razvoju rezistence niso poročali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Jodirani povidon je fleksibilna molekula z rigidno trodimenzionalno konfiguracijo in z veliko sposobnostjo prehajanja skozi celično membrano. Vsebuje hidrofilna in hidrofobna mesta in prehaja membrano skozi pore ali s pinocitozo.

Jod

Pri zdravih posameznikih je rezultat topikalne uporabe zelo majhna sistemska absorpcija joda. Absorpcija joda iz zdravila BETADINE je možna po dolgotrajni uporabi, aplikaciji na veliki površini, pri odprtih ranah, pogosti uporabi in pri visoki koncentraciji joda v zdravilu. Jod je hitro oksidirajoča snov. Obnašanje absorbiranega joda ali jodida v organizmih je zelo podobno jodu, vnešenem po drugih poteh. Jod lahko prehaja skozi posteljico. Razpolovni čas izločanja je 11–15 ur, v glavnem se izloči skozi ledvice.

Povidon

Absorpcija in v veliki meri ledvično izločanje povidona sta odvisna od povprečne molekulske mase snovi. Nad molekulsko maso 35.000 do 50.000 lahko pričakujemo zastajanje, predvsem v retikulohistiocitnem sistemu. Po topikalni uporabi jodiranega povidona niso opazili kopičenja povidona v telesu in drugih sprememb, ki se lahko pojavijo po intravenski ali subkutani uporabi zdravil, ki vsebujejo povidon.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

V eksperimentalnih študijah na živalih (miših, podganah, kuncih in psih) po sistemski aplikaciji (peroralno, intraperitonealno, intravensko) so akutne toksične učinke opazili samo pri zelo velikih odmerkih, ki nimajo nobenega pomena za lokalno uporabo jodiranega povidona.

Subkronična in kronična toksičnost

Pri testiranju subkronične in kronične toksičnosti, med drugim tudi pri podganah, so jodirani povidon (10 % razpoložljivega joda) primešali hrani v odmerkih od 75 do 750 mg jodiranega povidona na dan na kilogram telesne mase, v obdobju do 12 tednov. Po končanem apliciranju jodiranega povidona so ugotovili povečanje na beljakovine vezanega joda v serumu (PBI – *protein-bound iodine*), ki je bilo skoraj popolnoma reverzibilno in odvisno od odmerka, ter nespecifične histopatološke spremembe v

ščitnici. Podobne spremembe so se pojavile v kontrolnih skupinah, ki so dobivale kalijev jodid z enako vsebnostjo joda kot v jodiranem povidonu.

Mutageni in kancerogeni potencial

Možnost mutagenega delovanja jodiranega povidona lahko z veliko stopnjo gotovosti izključimo. Kancerogenega potenciala ne moremo povsem izključiti, ker z jodiranim povidonom doslej ni bilo dolgoročnih študij kancerogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Jodirani povidon ni izkazal teratogenega in embriotoksičnega delovanja.

Drugih podatkov o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih ni na voljo. Za podatke o nosečnosti in plodnosti pri ljudeh glejte poglavje 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
metilsalicilat
glicerol (E422)
natrijev saharinat
racemni mentol
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s temno rjavo plastenko iz polipropilena s plastičnim polipropilenskim pokrovom in plastično polietilensko kapalko s 100 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si
v sodelovanju z družbo Mundipharma AG, Basel, Švica

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00269/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 05. 1994
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 07. 2020