

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ангал пастили

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

INN име: chlorhexidine / lidocaine

Една пастила содржи 5 mg хлорхексидин дихидрохлорид и 1 mg лидокаин хидрохлорид.

За помошни состојки, види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Пастили

Опис: бели до скоро бели округли пастили

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Ангал пастилите содржат две активни супстанции. Хлорхексидинот е катјонски антисептик, кој има антимикробно дејство и на грам-позитивните и на грам-негативните микроорганизми, претежно на вегетативните форми (на собна температура тој не дејствува на спорите), и антимикотично дејство на дерматофити и габи. Хлорхексидинот брзо ја инактивира инфективноста на некои липофилни вируси (вирус на грип, херпес вирус, ХИВ).

Осетливоста на индивидуалните бактериски родови е многу разновидна. Тој делува бактериостатски во ниски концентрации и бактерицидно во високи концентрации.

Втората активна супстанција во Ангал пастилите е лидокаин, локален анестетик од амидната група. Тој поседува локално аналгетско дејство.

Ангал пастилите имаат двојно дејство, и затоа тие се користат за:



- локален третман на воспаление на мукозната мембрана на устата (стоматитис, гингивитис) и фарингсот
- олеснување на болка при воспаление на мукозната мембрана на устата
- олеснување на симптомите на воспалениот фарингс (болно голтање, иритација).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Вообичаена доза за возрасни и адолесценти над 12 годишна возраст е шест до десет пастили дневно.

Највисоката поединечна доза кај возрасни и адолесценти над 12 годишна возраст изнесува 5 mg хлорхексидин и 1 mg лидокаин, што одговара на една пастила.

Највисоката дневна доза на хлорхексидин е 50 mg и највисоката дневна доза на лидокаин е 10 mg што одговара на десет пастили.

Вообичаена доза за деца над 5 годишна возраст е половина од дозата за возрасни, т.е. три до пет пастили дневно.

Највисоката поединечна доза кај деца над 5 годишна возраст изнесува 5 mg хлорхексидин и 1 mg лидокаин, што одговара на една пастила.

Највисоката дневна доза на хлорхексидин е 25 mg и највисоката дневна доза на лидокаин е 5 mg што одговара на десет пастили.

Ангал пастилите се контраиндицирани кај деца под 5-годишна возраст.

Пастилите се наменети за локална употреба во усната празнина и фарингсот. Една пастила се топи бавно во устата; активните супстанции се ослободуваат споро и постепено дејствувајќи локално.

Лекот не треба да се употребува подолго од три до четири дена и не треба да се употребува премногу често. Ако состојбата на пациентот се влоши или не се подобри во тек на овој временски период или ако пациентот има бактериска инфекција придружена со покачена телесна температура, инфекцијата треба додатно да се третира со други лекови.

Пациенти со дијабетес

Ангал пастилите содржат сорбитол, и затоа, пациенти со дијабетес може да ги користат; меѓутоа, тие не се соодветни за лица со наследна нетолеранција кон фруктоза.

4.3 Контраиндикации

- Позната хиперсензитивност на активните компоненти или на локалните анестетици од амиден тип или на било кој од ексципиенсите
- Деца помали од 5 години.



- Деца со историја на мускулни грчеви (вклучувајќи фебрилни конвулзии) бидејќи Ангал содржи левоментол.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При бактериски инфекции придружени со покачена телесна температура Ангал пастилите се употребуваат како дополнителен лек.

Претпазливост е потребна кога лекот се дава кај пациенти со конгестивна срцева слабост, оштетена хепатална функција или при истовремена употреба на аналози на лидокаин (класа I антиаритмици) поради можно потенцирање на токсичните несакани дејства на лидокаин.

Пациентите кои се склони на реакции на хиперсензитивност треба внимателно да ги употребуваат Ангал пастилите.

За само-лекување Ангал пастилите не треба да се употребуваат непрекинато повеќе од 3 до 4 дена и исто така не премногу често. Треба да се користат само толку долго за да дојде до ублажување на болката и иритацијата на грлото како резултат на воспалението.

Сорбитол

Секоја пастила содржи 1,2 g сорбитол. Пациенти со наследна нетолеранција на фруктоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Лидокаин е познат инхибитор на црно-дробниот ензим CYP1A2 и во одредена мера на 2D6 И 3A4, меѓутоа интеракциите меѓу лидокаин и овие ензими не се клинички значајни во препорачаните дози.

Пациентите не треба да ги земаат Ангал пастилите истовремено со инхибитори на холинестераза (пр., неостигмин, дистигмин, пиридостигмин) или со други лекови за третман на миастенија.

За време на третманот со Ангал пастилите пациентот не треба истовремено да зема други локални антисептици. Ова не важи за Ангал спреј кој исто така содржи хлорхексидин и лидокаин. Единечна доза на пастили може да се замени со единечна доза на спреј. Пациентот не смее да ја надмине максималната дневна доза со комбинација на пастили и спреј. Комбинацијата на Ангал пастили и Ангал спреј не треба да се користи кај деца.

Пастите за заби може да содржат анјонски сурфактанти (пр. натриум лаурилсулфат), некои други агенси (пр. алгинати, трагаканта), кои се инкомпатибилни со хлорхексидин и затоа се препорачува да поминат најмалку 30 минути помеѓу употребата на перорални препарати со хлорхексидин и миење на забите.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација



Овој лек е наменет за локална употреба во пределот на грлото.

Бременост

Променетата фармакокинетика и/или фармакодинамика на лидокаин во текот на бременоста може да биде одговорна за симптомите на токсичност. Не постојат соодветни контролирани студии во врска со употребата на хлорхексидин за време на бременост.

Доење

Лидокаинот се екскретира во мајчиното млеко. Не се забележани несакани дејства кај доилки при истовремена администрација на лидокаин. Не постојат достапни податоци за дистрибуцијата на хлорхексидин во мајчиното млеко.

Употребата на Ангал во текот на бременост и доење не се препорачува освен доколку очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Нема достапни податоци.

4.8 Несакани дејства

При локална употреба во устата и грлото, лимитирана на пократки временски периоди и во пропишаните дози, овој лек добро се поднесува. Класификација на несаканите дејства е направена согласно MedDRA-класифицирање по органски системи и следнава фреквенција:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$)

Непозната честота: фреквенцијата не може да се одреди од расположивите податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Непозната честота: метхемоглобинемија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Чести: кожни хиперсензитивни реакции.

Ретки: сериозни хиперсензитивни реакции, вклучувајќи и анафилактичен шок.

Непозната честота: одложени хиперсензитивни реакции (контактна алергија, фотосензитивност) или други локални реакции на кожата или забите.



Психијатриски нарушувања

Непозната честота: анксиозност, агитација, еуфорија.

Нарушувања на нервниот систем

Непозната честота: поспаност, вртоглавица, дезориентација, конфузија (вклучувајќи и конфузност во зборувањето), вертиго, тремор, психоза, нервоза, парестезија, вкочанетост, конвулзии, губење на свеста и кома.

Нарушувања на очите

Непозната честота: нарушувања на видот, вклучувајќи заматен или дуплиран вид.

Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт

Непозната честота: тинитус.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Непозната честота: диспнеја, респираторен дистрес синдром, респираторна депресија, респираторен застој.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: гадење, повраќање, абдоминална болка.

Непозната честота: потешкотии во голтањето, чиреви во устата.

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Ретки: контактен дерматитис.

Непозната честота: лишајна реакција.

Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво

Непозната честота: мускулна слабост или тремор.

Општи нарушувања и состојба на местото на администрација

Непозната честота: астенија, минливи нарушувања во вкусот или чувство на печење на јазикот, чувство на ладно или топло.

При продолжена и континуирана употреба на хлорхексидин на целата површина на усната празнина кај одредени пациенти може да се јави привремено кафено обојување на забите. Ова обојување може да се отстрани. Не постојат податоци за обојување на забите при апликација лимитирана само во областа на грлото.

4.9 Предозирање

И покрај тоа што неговата употреба е локално ограничена во усната празнина, постои можност за прекумерно внесување случајно или поради невнимателност, посебно кај деца.

Апсорпцијата на хлорхексидин од гастроинтестиналниот тракт е незначајна. Апсорпцијата на лидокаин е брза и неговата биорасположивост е околу 35%. Токсичноста може да биде асоцирана со плазматски концентрации на лидокаин поголеми од 6 mg/l.

По администрација на прекумерни дози (повеќе од 20 пасти дневно) може да се јават пореметувања на голтањето (намалена контрола на рефлексот за голтање).

Системската интоксикација резултира од влијанието на централниот нервен систем и кардиоваскуларниот систем. Првите симптоми на предозирање се манифестираат како нарушувања на централниот нервен систем.

Симптомите кои можат да се јават при системска интоксикација се следните:

- пореметувања на централниот нервен систем: главоболка, халуцинации, вертиго, поспаност, агитација, тинитус, парестезија, дисартрија, нарушувања во слухот, перорална вкочанетост, метаболна ацидоза, нистагмус, мускулен тремор, психози, конвулзии, респираторен застој, епилептична кома, намалена свест.
- влијание на кардиоваскуларниот систем: кардиоваскуларен колапс, сериозна брадикардија, нарушувања на срцевиот ритам (застој на синусот, тахиаритмија), срцев удар.

Дополнително, познати се индивидуални случаи на предозирање со хлорхексидин. Во овие случаи забележани се следниве ефекти: фарингеален едем, некротични лезии на хранопроводникот, зголемени серумски концентрации на аминотрансферазите (до 30 пати поголеми вредности од нормалните), повраќање, ерозии во желудникот и дуоденумот, вклучувајќи и активен атрофичен гастритис, еуфорија, заматен вид и целосно губење на осетот за вкус (во времетраење од 8 часа).

Базирано на податоци за акутна, субакутна или хронична токсичност на двете активни супстанции, при соодветна употреба и во концентрации кои се содржат во спрејот, ризикот од појава на предоминантни системски ефекти од лидокаинот е многу мал и воглавно е поврзан со неправилна употреба на спрејот

Третман на системска интоксикација

Ако се појават симптоми на системска интоксикација терапијата треба веднаш да се прекине. Потрбно е да се предизвика повраќање и лаважа на желудникот. Во посериозни случаи пациентот треба да се хоспитализира за да се оддржи дишењето и циркулацијата и да се заштити од дехидрирање. Диазепам е лек од избор за третман на конвулзии.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Лекови кои имаат ефект на грлото

АТС класификација: R02AA05

Лидокаин хидрохлорид е локален анестетик од амиден тип. Тој дава површно аналгетско дејство без попречување на ширењето на нервните импулси на местото на апликација.

Како локален анестетик лидокаинот има ист механизам на дејство како и другите лекови од овој тип; тој го блокира создавањето и спроведувањето на нервните импулси во сензорните, моторните и вегетативните нерви. Тој го врши своето дејство примарно на клеточната мембрана каде што тој го спречува движењето кон внатре на јоните на натриум низ мембраната на нервите. Поради прогресивното ширење на анестетското дејство во нервите прагот за електрична експитација е зголемен, спроведувањето на нервните импулси е успорено и ширењето на потенцијалот на дејството е намалено; на крајот спроведувањето комплетно е стопирано. Генерално, локалните анестетици побрзо ги блокираат влакната на вегетативните нерви, малите немиелинизирани (чувство на болка), и малите миенилизирани влакна (чувство на болка, температура) од големите миелинизирани влакна (чувство на допир, притисок).

На молекуларно ниво лидокаинот специфично ги блокира каналите на натриумовите јони во неактивна состојба и затоа го спречува создавањето на потенцијалот на дејството. Поради тоа, овој механизам го спречува спроведувањето на импулсите кога лидокаинот се употребува локално во близина на нервите.

Дејството на периферните нерви е важно кога лидокаинот се употребува како локален анестетик. Односот помеѓу ефикасноста и токсичноста е поволен. Алергиски реакции предизвикани од лидокаин многу ретко се забележуваат.

Хлорхексидинот е катјонски антисептик кој има антимикробно дејство и на Грам-позитивните (пр., *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*) и во помала мера и на Грам-негативните микроорганизми, предоминантно на вегетативните форми (на собна температура е неактивен против бактериските спори). Тој исто така има антимикотично дејство на дерматофитите и габите. Хлорхексидинот брзо ја инактивира инфективноста на некои липофилни вируси (пр. вирусот на инфлуенца, херпес вирусот, ХИВ). Тој делува бактериостатски во пониски концентрации и бактерицидно во високи концентрации.

Хлорхексидинот има јак позитивен полнеж; затоа тој се апсорбира на деловите со негативен полнеж на сидот од бактериските клетки и екстра-



клеточните структури. Адсорбцијата е специфична и се изведува на специјалните делови на ѕидот на бактериските клетки кои содржат фосфат. Ова го нарушува интегритетот на клеточната мембрана и резултира со зголемена пермеабилност.

Тој се апсорбира на површините со негативен полнеж на забите, интраорален каменец или мукозната мембрана на устата; ова овозможува тој да се задржи во оралната шуплина подолго.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Хлорхексидинот слабо се апсорбира кога се администрира орално или локално.

После локална администрација при непроменета кожа, хлорхексидин глуконат се адсорбира на надворешните слоеви на кожата, кое резултира со перзистентен антимикробен ефект на кожата.

Во фармакокинетските студии било откриено дека приближно 30% од хлорхексидинот останува во оралната шуплина по измивање, кој потоа постепено се ослободува во плунката. Пациентите голтаат околу 4% од хлорхексидинот.

Дистрибуција

Не се врзува во голема мера со протеините на крвта после орална администрација.

Метаболизам и елиминација

Хлорхексидинот не се акумулира во телото. Степенот на неговиот метаболизам е незначаен. 10% од апсорбираната активна супстанца се екскретира со урината и 90% со фецесот.

Лидокаин

Апсорпција

Степенот на системската апсорпција на лидокаин зависи од местото и начинот на администрација. Тој брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, мукозните мембрани и низ оштетената кожа, меѓутоа, пред навлегувањето во системската циркулација тој е главно разграден. Апсорпцијата од мукозните мембрани по локална администрација зависи од перфузијата и вкупната доза. 30 минути по администрацијата помалку од 17% од дозата се враќа во првобитната состојба во гастроинтестиналниот тракт, и помалку од 1,5% по другите ткива.

Анестетското дејство на лидокаинот по локална администрација се јавува по две до пет минути и трае 30 до 45 минути. Анестезијата е површна и не се шири во субмукозните структури.

Дистрибуција



Лидокаинот во голема мера се дистрибуира во ткивата (бубрези, бели дробови, црн дроб, срце, адипозни ткива). Лидокаинот ја минува хематоенцефалната бариера и плацентата и се екскретира во мајчиното млеко.

Метаболизам и елиминација

Лидокаинот во голема мера се метаболизира за време на првото минување низ хепарот. Тој се деалкилизира во хепарот. Првите два метаболити се фармаколошки активни. Кај некои пациенти овие два метаболити имаат токсични дејства на централниот нервен систем. Бубрегот е главен екскреторен орган за лидокаин; тој главно се екскретира во форма на метаболити, 10% се екскретира како непроменета супстанца. Биолошкиот полуживот на елиминација на лидокаин е 1,5 до 2 часа кај возрасни. Биолошкиот полуживот на елиминација на метаболитите на лидокаин е два до десет часа.

Биолошкиот полуживот на елиминација е одложен кај пациенти со конгестивна срцева слабост, црнодробно заболување и миокардијален инфаркт.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Издадените предклинички податоци индицираат дека хлорхексидин и лидокаин добро се толерираат и имаат ниско ниво на токсичност.

Хлорхексидин

Хлорхексидин практично не се апсорбира кога се дава локално. Незначајна количина била детектирана во урината кај лабораториските животни.

ЛД₅₀ на хлорхексидин зависи од типот на животните и се движи од 21 mg/kg (кај стаорци после интравенска администрација) до 5000 mg/kg (кај стаорци после орална администрација). Студиите за субхронична токсичност покажале минимална дермална иритација (еритема, едем, десквamacија и/или пукнатини на кожата) на најниската тестирана доза.

Не се забележани малформации или токсичност на развојот на било која тестирана доза.

Мутагени ефекти не се забележани при двете in vivo изведени студии на мутагенеза кај цицачи за евалуација на хлорхексидин.

Не се забележани знаци на карциногеност при употреба на хлорхексидин во долготрајни студии за токсичност кај стаорци.

Лидокаин

ЛД₅₀ на лидокаинот зависи од типот на животните и се движи од 19,5 mg/kg (кај глвци после интравенска администрација) до 317 mg/kg (кај стаорци после орална администрација). Лидокаинот дал реакција на невротоксичност на сензорните неврони која резултира од директна акција на сензорните неврони и лидокаин-индуцирано зголемување на



интрацелуларните калциум јони. Лидокаинот е помалку кардиотоксичен од бупивакаинот. Невротоксичните ефекти забележани после интратекална инфузија биле дозно зависни.

Не се забележани значајни ефекти кај штотуку родени SD стаорци на кои им бил администриран лидокаин.

Студиите на мутагенеза кај кои бил користен AMES тестот не покажале никаков мутаген потенцијал на лидокаинот или неговите метаболити.

Екстремно осетлив тест на хронична експозиција на високи дози на метаболитот на лидокаин 2,6 ксилидин, покажале малигни или бенигни формации, особено во носната празнина и тоа кај стаорци експонирани in utero и после породување.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Левоментол, сорбитол, магнезиум стеарат, безводна лимонска киселина.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

30 месеци

Лекот не треба да се употребува по истекот на рокот на траење втиснат на пакувањето.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на места недостапни за деца.

Лекот се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување со цел заштита од влага.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Блистер Al/PVC/PCTFE.

Кутија со: 24 пасти во блистер (2 x 12).

6.6 Инструкции за употреба/пакување

Нема специјални инструкции.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



Лек Скопје дооел, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-245/08

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

