

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Angal med 5 mg/1 mg pastile Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile (klorheksidindiklorid, lidokainklorid)

Ovaj dokument objašnjava kako su lijekovi Angal med pastile i Angal jagoda pastile ocijenjeni, kao i koji su uvjeti za njihovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Angal pastile.

Detaljne upute o primjeni lijeka Angal pastile, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što su Angal pastile i za što se koriste?

Angal pastile su lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da djelatne tvari klorheksidindiklorid i lidokainklorid imaju dobro utvrđenu dugotrajnu medicinsku primjenu u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznata im je djelotvornost i prihvatljiva sigurnost primjene.

Angal pastile se koriste za liječenje bolesti grla.

Lijek se koristi za lokalno ublažavanje znakova blage infekcije i upale ždrijela kao što su bolno gutanje i nadražaj ždrijela u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina

Kako djeluju Angal pastile?

Angal pastile sadrže dvije djelatne tvari klorheksidindiklorid i lidokainklorid. Klorheksidindiklorid ima antispetički učinak (sprječava rast i razvoj mikroorganizama), a lidokainklorid je lokalni anestetik koji djeluje analgetički (ublažava bolove). Na taj način smanjuje opasnost od razvoja težih infekcija te ublažava bolove i druge znakove upale ždrijela.

Kako se primjenjuju Angal pastile?

Preporučena doza za odrasle i adolescente starije od 12 godina je 6 do 10 pastila dnevno, ovisno o jačini simptoma. Pastilu treba polagano otopiti u ustima svakih 2,5 do 4 sata. Najveća dnevna doza je 10 pastila.

Preporučena doza za djecu od 6 do 12 godina starosti je polovica doze za odrasle, odnosno 3 do 5 pastila dnevno, ovisno o jačini simptoma. Pastilu treba polagano otopiti u ustima svakih 5 do 8 sati. Najveća dnevna doza je 5 pastila

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni i u specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Angal pastila?

Budući da su klorheksidindiklorid i lidokainklorid dobro poznate djelatne tvari i njihov antiseptički odnosno analgetički učinak je dobro utvrđen, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature.

Dokaz sigurnosti lijeka temelji se na literaturnim podacima o kliničkim ispitivanjima u kojima je osim djelotvornosti procjenjivana sigurnost primjene, te literaturi s podacima prikupljenim nakon puštanja u promet lijekova s istim djelatnim tvarima.

Koje su moguće nuspojave Angal pastila?

Kao i svi drugi lijekovi, Angal pastile mogu izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku

Na koji način su Angal pastile odobrene?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima kao dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova, koji sadrže klorheksidindiklorid i lidokainklorid.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da su Angal pastile odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene Angal pastila veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena Angal pastila?

Kako bi se osiguralo da se Angal pastile koriste što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Angal pastile, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o Angal pastilama

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Angal med 5 mg/1 mg pastile i Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. lipnja 2018. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Angal 5 mg/1 mg pastile.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Angal pastile, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u srpnju 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Angal med 5 mg/1 mg pastile
Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile
(klorheksidindiklorid, lidokainklorid)**

Datum: Srpanj 2018.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Angal med 5 mg/1 mg pastile i Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile, nositelja odobrenja Sandoz d.o.o., RH, dana 29. lipnja 2018. godine.

Angal pastile se primjenjuju za lokalno ublažavanje simptoma blage infekcije i upale ždrijela kao što su bolno gutanje ili nadražaj ždrijela u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatne tvari su klorheksidin i lidokainklorid. Klorheksidin je kationski antiseptik, djeluje na gram-pozitivne bakterije i nešto slabije na gram-negativne bakterije prvenstveno na vegetativni oblik. Djeluje i antimikotički na dermatofite i gljivice. Brzo inaktivira neke lipofilne viruse. U nižim koncentracijama djeluje bakteriostatski, a u višim baktericidno. Lidokainklorid je amidni lokalni anestetik, na molekularnoj razini specifično blokira natrijeve ionske kanale u neaktivnom stanju i tako onemogućava nastanak akcijskoga potencijala, taj mehanizam nakon lokalne primjene lidokaina u blizini živaca sprječava prijenos podražaja. Utjecaj na periferne živce važan je pri primjeni lidokaina kao lokalnoga anestetika.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Angal med 5 mg/1 mg pastile i Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.). Lijekovi Angal med 5 mg/1 mg pastile i Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile odobreni su kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Angal 5 mg/1 mg pastile istog nositelja odobrenja, s obzirom na nove arome (farmaceutski oblik, jačina, doziranje i indikacija ostaju isti kao i za Angal 5 mg/1 mg pastile.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnim tvarima s provjerenom medicinskom uporabom (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Angal pastile pakirane su u (Al//PVC/PCTFE) blister ili perforirani blister s jediničnom dozom, u kutiji. Jedna pastila sadrži 5 mg klorheksidindiklorida i 1 mg lidokainklorida.

Pomoćne tvari u Angal med pastilama su bezvodna citratna kiselina, aroma meda, stevija, magnezijev stearat i sorbitol (E420), dok Angal jagoda pastile uz djelatne tvari sadrže i levomentol, bezvodnu citratnu kiselinu, aromu jagode, sukralozu, magnezijev stearat i sorbitol (E420)

II.2 Djelatna tvar

Djelatne tvari su klorheksidindiklorid i lidokainklorid.

Klorheksidindiklorid

Klorheksidinklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, umjereno topljiv u vodi i propilenglikolu te vrlo teško topljiv u alkoholu.

Za djelatnu tvar klorheksidin prijavljena su dva proizvođača, jedan koristi ASMF, a drugi CEP proceduru.

Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođač djelatne tvari može aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač koji koristi CEP proceduru se poziva na CEP, dok je proizvođač koji koristi ASMF proceduru adekvatno opisao proizvodni proces te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Dostavljen je objedinjeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za oba proizvođača klorheksidindiklorida. Zahtjev kakvoće postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom za navedenu djelatnu tvar. Kao dodatno ispitivanje proizvođača lijeka je propisano ispitivanje ostalih otapala metanola (najviše 3000 ppm) i izopropilnog alkohola (najviše 5000 ppm), u skladu s dodatnim ispitivanjima oba proizvođača klorheksidindiklorida. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za po tri serije klorheksidindiklorida od svakog proizvođača. Rezultati ispitivanja za sve ispitane serije djelatne tvari su u skladu sa zahtjevom kakvoće za djelatnu tvar proizvođača lijeka.

Na prijavljenom CEP-u naveden je period retestiranja djelatne tvari od 3 godine ako je djelatna tvar uskladištena u dvostrukim PE vrećama uloženim u papirnati spremnik. Proizvođač koji koristi ASMF proceduru propisuje period testiranja od 5 godina bez posebnih uvjeta čuvanja.

Lidokainklorid

Djelatna tvar opisana je u Ph. Eur., a odobreni proizvođač djelatne tvari koristi CEP proceduru.

Lidokainklorid je bijeli ili gotovo bijeli kristalični prašak, vrlo lako topljiv u vodi i lako topljiv u etanolu (96%-tnom).

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Priložen je zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za proizvođača djelatne tvari lidokainklorid.

Zahtjev kakvoće postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom za navedenu djelatnu tvar.

Dostavljeni certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije lidokainklorida pokazuju da su rezultati ispitivanja za sve ispitane serije djelatne tvari u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP na kojem je naveden period retestiranja djelatne tvari (opremljene u predloženi spremnik) od 5 godina.

II.3 Lijek

Angal jagoda pastile su bijele do gotovo bijele okrugle pastile, lagano točkastog izgleda, okusa i mirisa jagode, promjera 15,8 – 16,2 mm i debljine 4,9 – 5,3 mm.

Angal med pastile su bijele do gotovo bijele okrugle pastile, lagano točkastog izgleda, okusa meda, promjera 15,8 – 16,2 mm i debljine 4,9 – 5,3 mm.

Podnositelj zahtjeva je naveo kako je početno razvijena formulacija pastila s okusom mentola (5 mg mentola), koja se proizvodila više od 15 godina te je priložio usporedni sastav spomenute formulacije s mentolom i u ovom izvješću razmatranih pastila okusa jagode i meda.

Za izradu formulacija pastila prijavljenih okusa jagode i meda zadržan je postupak direktnog komprimiranja te upotrebe sorbitola kao glavnog punila/veziva i magnezijevog stearata kao sredstva za podmazivanje. Kao jedinu razliku u odnosu na ranije opisanu formulaciju pastila okusa mentola navodi se različit sastav arome (*flavouring*) smjese (umjesto mentola koriste se arome jagode, odnosno meda).

Kakvoća svih pomoćnih tvari korištenih u proizvodnji oba prijavljena lijeka deklarirana je prema Ph. Eur. (osim za arome jagode i meda te za sladilo steviju korištenu u proizvodnji pastila s okusom meda) i njihovu kakvoću proizvođač lijeka ispituje prema odgovarajućim Ph. Eur. monografijama. Za arome jagode i meda te za steviju su priloženi *in-house* zahtjevi kakvoće proizvođača lijeka.

Za oba prijavljena lijeka dostavljen je zajednički zahtjev kakvoće prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevi kakvoće (prilikom puštanja u promet i u roku valjanosti) za oba prijavljena lijeka su identični (izuzevši razliku u okusu / mirisu: jagoda, odnosno med).

Priloženi su certifikati analize za tri serije pastila okusa jagode i za tri serije pastila okusa meda. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti na tri proizvodne serije pastila okusa jagode do 24 mjeseca pri 25°C/60% RV i do 6 mjeseci pri 40°C/75% RV.

Isto tako, dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti na tri proizvodne serije pastila okusa meda do 24 mjeseca pri 25°C/60% RV i 30°C/65% RV te do 6 mjeseci pri 40°C/75% RV.

Dostavljeni su i rezultati ispitivanja fotostabilnosti provedenog na po jednoj seriji klorheksidindiklorida, lidokainklorida i lijeka oba prijavljena okusa.

Temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen je rok valjanosti od 2 godine. Pastile okusa jagode je potrebno čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage, dok je pastile okusa meda potrebno čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Angal pastile su odobrene kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Djelatne tvari, klorheksidindiklorid i lidokainklorid poznate su djelotvornosti i sigurnosti primjene te imaju dobro utvrđenu dugotrajnu medicinsku primjenu u Europskoj uniji od najmanje deset godina.

III.2 Farmakologija

Farmakološka svojstva djelatnih tvari, klorheksidindiklorida i lidokainklorida dobro su istražena i poznata te su detaljnije opisana u nastavku u dijelu koji se odnosi na kliničke podatke. U dostavljenom izvješću stručnjaka priložen je zadovoljavajući pregled literaturnih podataka o farmakologiji djelatnih tvari.

III.3 Farmakokinetika

U dostavljenom izvješću stručnjaka priložen je zadovoljavajući pregled literaturnih podataka o farmakokinetici djelatnih tvari. Farmakokinetička svojstva djelatnih tvari su detaljnije opisana u nastavku u dijelu koji se odnosi na kliničke podatke.

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze za djelatne tvari zasebno provedena su na miševima i štakorima, a toksičnost klorheksidina ispitana je dodatno i na kunićima.

Ispitivanja toksičnosti klorheksidina provedena su na miševima nakon oralne primjene, na štakorima nakon oralne i intravenske primjene, te na kunićima nakon primjene na kožu.

Ispitivanja toksičnosti lidokaina provedena su na miševima i štakorima nakon oralne, intravenske, intraperitonejske i supkutane primjene.

Polovična letalna doza klorheksidina (LD50) ovisi o životinjskoj vrsti, a iznosi između 21 mg/kg (štakori i.v.) do 5000 mg/kg (štakori oralno).

Polovična letalna doza lidokaina (LD50) ovisi o životinjskoj vrsti, a iznosi između 19,5 mg/kg (miševi i.v.) do 317 mg/kg (štakori oralno).

Toksičnost ponovljenih doza

Provedeno je ispitivanje toksičnosti klorheksidina na kunićima nakon primjene na kožu u trajanju od 13 tjedana. Minimalna iritacija kože zamijećena je pri najmanjoj ispitivanoj dozi od 250 mg/kg/dan uz naznaku negativnog djelovanja na jetru. Pri dozi od 500 mg/kg/dan zamijećeni su sistemski učinci i hepatotoksičnost.

Ispitivanja kronične toksičnosti provedena su sa lidokainom na štakorima i psima. Intramuskularna primjena 5-10 mg/kg 2% lidokaina tijekom 16 tjedana nije pokazala toksičan učinak u pasa. U 6 mjesecom ispitivanju na štakorima, kod intramuskularne primjene 2% lidokaina u dozama od 5, 10 i 20 mg/kg štetni učinci bili su vidljivi tek pri najvećoj dozi od 20 mg/kg pri kojoj je zamijećeno povećanje nedbubrežnih žlijezda.

Genotoksičnost

U dva ispitivanja mutagenosti *in vivo* na sisavcima nisu uočeni metageni učinci klorheksidina. Amesov test nije ukazao na mutageni potencijal lidokaina ili njegovih metabolita.

Kancerogenost

Nije identificiran kancerogeni potencijal klorheksidina.

Provedena su samo ograničena ispitivanja karcinogenosti s lidokainom.

Ispitivanje doze od 162 mg/kg, na miševima u trajanju od 26 tjedana nije rezultiralo tumoroznim promjenama na koži.

Rezultat ispitivanja koja su provedena s metabolitom 2,6-ksilidinom koji se umiješao u hranu mužjaka i ženka štakora u dozi od 3 mg/kg hrane/dnevno, bila je citotoksičnost i hiperplazija nazalnog njušnog epitela i drugih tkiva.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu pronađene vidljive malformacije ploda ili razvojna toksičnost pri primjeni bilo koje ispitivane doze klorheksidina.

Nisu uočeni značajni učinci na skotne štakorice pri primjeni lidokaina.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Izuzeće od dostavljanja Procjene rizika koju lijek ima na okoliš je opravdano prema smjernici *EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 1**, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Podnositelj zahtjeva je priložio zadovoljavajući osvrt na literaturne podatke koji zamjenjuju neklinička ispitivanja s predmetnim lijekom. S obzirom na dugogodišnju terapijsku primjenu djelatnih tvari pojedinačno i u kombinaciji može se zaključiti da nema potrebe za novim/dodatnim pretkliničkim ispitivanjima, te je potvrđen povoljan sigurnosni profil.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, nisu provedena nova klinička ispitivanja s ovim lijekom. Klinička dokumentacija u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

IV.2 Farmakokinetika

Sukladno zakonskoj osnovi prema kojoj je podniet zahtjev za davanje odobrenja, priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima farmakokinetike djelatnih tvari. Ispitivanja s predmetnim lijekom nisu provedena.

Klorheksidin se slabo apsorbira nakon lokalne ili peroralne primjene.

Nakon topičke primjene na neoštećenu kožu klorheksidinglukonat se adsorbira uz vanjski sloj kože što rezultira dugotrajnim antibakterijskim učinkom na kožu. Klorheksidin se adsorbira na negativno nabijene površine zuba, zubnih naslaga (plaka) ili membrane usne sluznice i tako ostaje dulje vrijeme u usnoj šupljini.

Apsorpcija lidokaina je različita ovisno o mjestu i načinu njegove primjene. Brzina i opseg apsorpcije ovise o koncentraciji, ukupnoj dozi, mjestu primjene i duljini izlaganja djelovanju lijeka.

Brzo se apsorbira iz probavnog sustava, mukoznih membrana i kroz ozlijeđenu kožu, ali se prije ulaska u sistemski krvotok u velikoj mjeri razgrađuje.

Apsorpcija s mukoznih membrana nakon lokalne primjene ovisi o prokrvljenosti i veličini ukupne doze.

Vezivanje klorheksidina za bjelančevine plazme nakon oralne primjene nije veliko. Lidokain se iz sistemske cirkulacije opsežno distribuira u dobro prokrvljena tkiva, te se redistribuira u skeletne mišiće i masno tkivo.

Klorheksidin se metabolizira minimalno, a lidokain opsežno i to prvim prolaskom kroz jetru. Lidokain se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem bubrega, a 10 % se izluči nepromijenjeno. 10% apsorbiranog klorheksidina izluči se mokraćom, a 90 % stolicom.

IV.3 Farmakodinamika

Priloženi su literaturni podaci koji opisuju farmakodinamiku pojedinih djelatnih tvari lijeka. Ispitivanja s predmetnim lijekom nisu provedena.

Lidokainklorid je amidni lokalni anestetik koji ima površinski analgetički učinak bez utjecaja na motoričke funkcije na mjestu primjene. Ima mehanizam djelovanja jednak drugim lijekovima te skupine: sprečava nastajanje i prijenos impulsa u senzornim, motoričkim i autonomnim živcima.

Djeluje prvenstveno na staničnoj membrani, gdje blokira ionske kanale i tako smanjuje propustljivost za natrijeve ione. Zbog progresivnog širenja anestetičkog učinka u živcu se povisuje prag električne podražljivosti, usporava se provođenje impulsa i smanjuje širenje akcijskoga potencijala; na kraju se provodljivost posve prekida.

Klorheksidin je kationski antiseptik. Najdjelotvorniji je protiv gram-pozitivnih koka i nešto slabiji protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih štapića. Djelotvoran je protiv vegetativnih oblika bakterija i mikobakterija. Djeluje umjereno antimikotički na dermatofite i gljivice. Umjereno inaktivira neke lipofilne viruse (virus gripe, virus herpesa, HIV). U nižim koncentracijama djeluje bakteriostatski, a u višim baktericidno.

Molekula klorheksidina ima jak pozitivan naboj i zato se adsorbira na negativno nabijene dijelove bakterijske stanične stjenke. Adsorpcija je specifična i odvija se na posebnim dijelovima bakterijske stanične membrane koja sadržava fosfate. To raskida cjelovitost stanične membrane i povećava propusnost malih molekula i taloženje citoplazmatskih bjelančevina. Klorheksidin se adsorbira na negativno nabijene površine zuba, zubnih naslaga (plaka) ili membrane usne sluznice i tako ostaje dulje vrijeme u usnoj šupljini. Zbog svoje postojanosti posjeduje rezidualnu aktivnost nakon višekratne uporabe.

IV.4 Klinička djelotvornost

Nisu provedena ispitivanja s predmetnim lijekovima. Podnositelj zahtjeva priložio je odgovarajući pregled literaturnih podataka o dugogodišnjoj terapijskoj primjeni i djelotvornosti djelatnih tvari u predloženim indikacijama i drugim indikacijama što je prihvatljivo kao suportivni dokaz sigurnosti.

Djelotvornost lijeka može se smatrati dostatno potkrijepljenom.

IV.5 Klinička sigurnost

Dokaz sigurnosti lijeka temelji se na literaturnim podacima o kliničkim ispitivanjima u kojima je osim djelotvornosti procjenjivana sigurnost primjene, te literaturi s podacima prikupljenim nakon puštanja u promet lijekova s istim djelatnim tvarima.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz Angal pastile.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku, za svaki lijek zasebno, prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Angal 2,1 mg/0,5 mg v 1 ml oralno pršilo, raztopina*, te prihvaćenog u EU.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Angal med 5 mg/1 mg pastile i Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i odobreni su kao lijekovi provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Nakon inicijalno odobrenog lijeka Angal 5 mg/1 mg pastile, na traženje nositelja odobrenja podnesen je zahtjev za proširenje odobrenja koji se odnosi na nove okuse pastila.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Angal med 5 mg/1 mg pastile i Angal jagoda 5 mg/1 mg pastile 29. lipnja 2018. godine.