

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Angal 5 mg/1 mg pastile

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pastila sadrži 5 mg klorheksidindiklorida i 1 mg lidokainklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna pastila sadrži 1,2 g sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Pastila.

Bijela ili gotovo bijela okrugla pastila, lagano točkastog izgleda, promjera 15,08 do 16,2 mm i debljine 4,9 do 5,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Angal pastile djeluju lokalno analgetički i antiseptički i primjenjuju se 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.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučeno doziranje 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 klorheksidina kod odraslih i djece starije od 12 godina je 50 mg, a najveća dnevna doza lidokaina je 10 mg, što odgovara količini od 10 pastila.

Pedijatrijska populacija

Djeca od 6 do 12 godina starosti

Preporučena doza je polovica doze za odrasle, tj. 3 do 5 pastila dnevno, ovisno o jačini simptoma. Pastilu treba polagano otopiti u ustima svakih 5 do 8 sati.

Najveća dnevna doza klorheksidina kod djece od 6 do 12 godina je 25 mg, a najveća dnevna doza lidokaina je 5 mg, što odgovara količini od 5 pastila.

Najveća pojedinačna doza za odrasle i djecu stariju od 6 godina je 5 mg klorheksidina (0,08 mg/kg tjelesne mase) i 1 mg lidokaina (0,02 mg/kg tjelesne mase), što odgovara jednoj pastili.

Djeca mlađa od 6 godina

Angal 5 mg/1 mg pastile su kontraindicirane u djece mlađe od 6 godina.

Trajanje liječenja

Pastile se smiju uzimati samo 3 do 4 dana. Ako se u tom razdoblju stanje bolesnika ne poboljša ili bolesnik ima bakterijsku infekciju s povišenom tjelesnom temperaturom, infekciju treba uzročno liječiti.

Način primjene

Pastile su namijenjene za lokalnu primjenu u usnoj šupljini i ždrijelu. U ustima se pastila polako otopi pri čemu se djelatne tvari polagano i postupno oslobađaju te djeluju lokalno.

Ne preporučuje se konzumirati hranu i pića najmanje jedan sat nakon primjene lijeka.

Za optimalan učinak, ne preporučuje se uzimati lijek neposredno prije ili poslije pranja zubi. Preporučuje se da prođe najmanje 30 minuta između primjene Angal 5 mg/1 mg pastila i četkanja zubi.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- preosjetljivost na lokalne anestetike amidnog tipa kao što je lidokain
- djeca mlađa od 6 godina
- djeca koja su imala mišićne grčeve (uključujući febrilne konvulzije), jer Angal sadrži levomentol.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bakterijsku infekciju s povišenom tjelesnom temperaturom treba dodatno liječiti. U tom slučaju Angal pastile se koriste kao dodatni lijek za ublažavanje bolova kod upale grla.

Pri primjeni lijeka potreban je oprez u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, smanjenom funkcijom jetre ili pri istovremenoj primjeni analoga lidokaina (antiaritmika skupine I), jer se mogu pojačati toksični neželjeni učinci lidokaina.

Bolesnike treba upozoriti da nakon primjene lijeka, a najmanje jedan sat nakon primjene, ne bi trebali konzumirati hranu i piće, odnosno barem 30 minuta prije ili nakon primjene ne bi trebali prati zube.

Jedna pastila sadrži 1,2 g sorbitola.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Sorbitol, također, može uzrokovati nelagodu u probavnom sustavu i blagi laksativni učinak.

Angal pastile prikladne su za primjenu u dijabetičara jer ne sadrže saharozu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Lidokain je poznati inhibitor enzima jetre CYP1A2 te u nekoj mjeri izoenzima 2D6 i 3A4; ipak, pri preporučenoj primjeni interakcije sa spomenutim enzimima su klinički neznčajne.

Bolesnici ne smiju uzimati Angal pastile istovremeno s inhibitorima kolinesteraze (npr. neostigmin, distigmin, piridostigmin) ili drugim lijekovima za liječenje mijastenije gravis.

Tijekom uzimanjem Angal pastila bolesnici ne smiju istovremeno uzimati druge lokalne antiseptike. To se ne odnosi na Angal S sprej, jer sadrži iste djelatne tvari kao i pastile. Pojedinačna doza pastila je identična kao i pojedinačna doza Angal S spreja. Bolesnik ne smije prekoračiti najveću dnevnu dozu pri kombiniranoj primjeni spreja i pastila.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjena Angal pastila tijekom trudnoće i dojenja, osim ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za dijete.

Trudnoća

Klorheksidin

Do sada nisu provedena odgovarajuća i kontrolirana ispitivanja primjene klorheksidina u trudnica.

Lidokain

Promijenjena farmakokinetika i farmakodinamika lidokaina u trudnoći može biti odgovorna za simptome toksičnosti.

Dojenje

Klorheksidin

Nije poznato izlučuje li se klorheksidin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Lidokain

Metaboliti lidokaina se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, do sada nisu prijavljeni štetni učinci na novorođenče/dojenče.

Plodnost

Nema podataka o učincima lidokaina i klorheksidina na plodnost kod ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedana ispitivanja o utjecaju Angal pastila na sposobnost upravljanje vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato: nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: methemoglobinemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: kožne reakcije preosjetljivosti
Rijetko: teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktički šok
Nepoznato: odgođene reakcije preosjetljivosti (kontakne alergije, fotosenzitivnost).

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: anksioznost, agitacija, euforija.

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: pospanost, nesvjestica, dezorijentiranost, zbunjenost (uključujući konfuzno izražavanje), vrtoglavica, drhtavica, psihoza, nervoza, parestezije, ukočenost, konvulzije, stanje bez svijesti i koma.

Poremećaji oka

Nepoznato: poremećaj vida uključujući zamagljen vid i dvoslike.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato: dispneja, respiracijski distres-sindrom, respiratorna depresija, zastoj disanja, profesionalna astma.

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, bol u truhu
Nepoznato: otežano gutanje, ulkusi na sluznicama usta.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: kontaktni dermatitis
Nepoznato: lihenoidne reakcije.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: grčevi mišića ili tremor.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: astenija, prolazni poremećaj osjeta okusa ili osjećaj pečenja jezika, vrućine ili hladnoće.
Pri dugotrajnoj i neprekidnoj primjeni klorheksidina, zubi se privremeno mogu obojiti tamnije.
Obojenost se može otkloniti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Iako lijek sadrži mnogo manje doze od toksičnih, a primjenjuje se lokalno u ustima, treba uzeti u obzir mogućnost predoziranja zbog greške ili nemara, osobito u djece.

Klorheksidin se iz probavnog sustava vrlo malo apsorbira. Lidokain se apsorbira brže, ali mu bioraspoloživost iznosi samo 35% nakon oralne primjene. Lidokain ima toksični učinak pri koncentraciji u plazmi većoj od 5 mg/l.

Nakon primjene prevelikih doza (više od 20 pastila na dan) mogu se pojaviti smetnje pri gutanju (smanjena kontrola refleksa gutanja).

Sustavna intoksikacija posljedica je utjecaja na središnji živčani sustav, srce i krvne žile. Prvi simptomi predoziranja su poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Simptomi koji se mogu pojaviti pri sustavnoj intoksikaciji

- **poremećaji središnjeg živčanog sustava:**
glavobolja, halucinacije, vrtoglavica, nesvjestica, nervoza, tinitus, parestezije, disartrija, poremećaj sluha, ukočenost u ustima, metabolička acidoza, nistagmus, mišićni tremor, psihoza, konvulzije, zastoj disanja, nastup kome, smanjenje stanja svijesti.
- **srčani i krvožilni poremećaji:**
kardiovaskularni kolaps, ozbiljna bradikardija, poremećaji srčanog ritma (sinusni arrest, tahiaritmije), srčani zastoj.

Osim toga, poznati su pojedinačni slučajevi predoziranja klorheksidinom: edem farinksa, nekrotične lezije ezofagusa i povišenje serumskih vrijednosti aminotransferaza (preko 30-puta više od normalnih), povraćanje, erozije želuca i duodenuma s aktivnim atrofičkim gastritisom, euforija, poremećaj vida, potpuni gubitak osjeta okusa (u trajanju od 8 sati).

Mjere pri sustavnoj intoksikaciji

Pri pojavi simptoma sustavne intoksikacije treba odmah prekinuti uzimanje lijeka. Treba izazvati povraćanje i isprati želudac, te primijeniti anionske tvari. U težim slučajevima bolesnika treba hospitalizirati radi održavanja disanja i krvotoka te sprječavanja dehidracije. Lijek izbora za liječenje konvulzija je diazepam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti grla, antiseptici, ATK oznaka: R02AA05

Klorheksidin

Mehanizam djelovanja

Klorheksidin je kationski antiseptik.

Djeluje na gram-pozitivne bakterije (npr. *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*), i nešto slabije na gram-negativne bakterije prvenstveno na vegetativni oblik (na spore pri uobičajenoj temperaturi ne djeluje).

Djeluje i antimikotički na dermatofite i gljivice. Brzo 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 stijenke. Adsorpcija je specifična i odvija se na posebnim dijelovima bakterijske stanične membrane koja sadržava fosfate. To raskida cjelovitost stanične membrane i povećava propusnost.

Lidokain

Mehanizam djelovanja

Lidokainklorid je amidni lokalni anestetik, a djeluje površinski analgetički.

Lidokain kao lokalni anestetik ima jednak mehanizam djelovanja kao drugi lijekovi te skupine: sprječava 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. Lokalni anestetici načelno brže blokiraju autonomna vlakna, mala mijelinizirana (osjećaj bolova) i mala mijelinizirana vlakna (osjećaj bolova, temperature) nego velika mijelinizirana vlakna (osjećaj dodira, pritiska).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Klorheksidin

Apsorpcija

Klorheksidin se slabo apsorbira nakon lokalne ili peroralne primjene.

Nakon topičke primjene na neoštećenu kožu klorheksidinsulfat se adsorbira uz vanjski sloj kože što rezultira dugotrajnim antibakterijskim učinkom na kožu. U farmakokinetičkim ispitivanjima utvrđeno je da nakon ispiranja usne šupljine u njoj ostaje još približno 30 % klorheksidina, koji se zatim sporo oslobađa u slinu. Bolesnik proguta približno 4 % klorheksidina.

Klorheksidin se adsorbira na negativno nabijene površine zuba, zubnih naslaga (plaka) ili membrane usne sluznice i tako ostaje dulje vrijeme u usnoj šupljini.

Distribucija

Veživanje klorheksidina za proteine plazme nakon oralne primjene nije veliko.

Biotransformacija

Klorheksidin se ne kumulira u tijelu i minimalno se metabolizira.

Eliminacija

10% apsorbirane djelatne tvari izluči se mokraćom, a 90% stolicom..

Lidokain

Apsorpcija

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.

U želucu i crijevima je nakon 30 minuta u nepromijenjenom obliku manje od 17% doze, a u drugim tkivima je manje od 1,5%.

Lidokain nakon lokalne primjene počinje djelovati anestetički nakon 2 do 5 minuta, a učinak traje od 30 do 45 minuta. Anestezija je površinska i ne širi se na submukozne strukture.

Bioraspoloživost lidokaina nakon oralne primjene iznosi 35%.

Distribucija

Lidokain se iz sistemske cirkulacije opsežno distribuira u dobro prokrvljena tkiva (bubrezi, pluća, jetra, srce), te se redistribuira u skeletne mišiće i masno tkivo.

Lidokain prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i placentu, te se izlučuje u majčino mlijeko.

Vežanje za proteine plazme je varijabilno i ovisno o koncentraciji.

Biotransformacija

Lidokain se opsežno metabolizira prvim prolaskom kroz jetru.

Primarni je metabolički put lidokaina N-deetilacija pri čemu nastaju farmakološki aktivni metaboliti monoetilglicineksilidid i glicineksilidid. U nekih bolesnika djeluju toksično na središnji živčani sustav. Oba metabolita mogu se hidrolizirati do ksilidin, koji se potom oksidira do 4-hidroksiksilidina, glavnog metabolita pronađenog u urinu. U osoba s normalnom jetrenom funkcijom lidokain se primarno metabolizira putem enzima CYP1A2.

Eliminacija

Lidokain se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem bubrega, a 10 % se izluči nepromijenjeno. Vrijeme polueliminacije lidokaina je 1,5 do 2 sata u odraslih i 3 sata u novorođenčadi. Vrijeme polueliminacije metabolita lidokaina je od 2 do 10 sati.

Posebne populacije

Kod bolesti jetre, insuficijencije srca ili infarkta miokarda vrijeme polueliminacije lidokaina se produkuje.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ukazuju da se klorheksidin i lidokain dobro podnose te da su slabo toksični.

Klorheksidin

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

Ispitivanja subkronične toksičnosti su pokazala minimalne iritacije kože (eritem, edemi, ljuštenje i/ili pucanje kože) pri primjeni najmanje ispitivane doze.

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

U dva ispitivanja mutagenosti *in vivo* na sisavcima nisu uočeni metageni učinci klorheksidina.

Tijekom dugotrajnog ispitivanja toksičnosti na štakorima nisu prijavljeni karcinogeni učinci klorheksidina.

Lidokain

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

In vitro ispitivanja, kliničke studije i ispitivanja na životinjama su pokazala neurotoksičnost lidokaina za osjetilne neurone, a koja je posljedica direktnog učinka na osjetilni neuron te lidokainom izazvane povišene razine iona kalcija u stanici. Neurotoksični učinci nakon primjene intratekalne infuzije bili su ovisni o dozi.

Nisu uočeni značajni učinci na skotne štakorice pri primjeni lidokaina.

Amesov test nije ukazao na mutageni potencijal lidokaina ili njegovih metabolita.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

levomentol
citratna kiselina, bezvodna
sorbitol
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 pastila u (Al//PVC/PCTFE ili Al//PVC/PE/PVDC) perforiranom blisteru s jediničnom dozom, u kutiji
24 pastila u (Al//PVC/PCTFE ili Al//PVC/PE/PVDC) perforiranom blisteru s jediničnom dozom, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-693425328

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. lipnja 2005./31. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11.04.2022.