

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Angal limun 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 1208,95 mg sorbitola (E420), 5 mg aspartama (E951) i 0,00009 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Pastila.

Bijela ili gotovo bijela, lagano točkasta okrugla pastila s okusom limuna, promjera 15,8 – 16,2 mm i debljine 4,9 - 5,3 mm

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Angal limun djeluje lokalno analgetički i antimikrobno. Primjenjuje 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 pojedinačna doza za odrasle je 5 mg klorheksidina (0,08 mg/kg tjelesne mase) i 1 mg lidokaina (0,02 mg/kg tjelesne mase), što odgovara jednoj pastili.

Najveća dnevna doza klorheksidina kod odraslih i adolescenata starijih 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 godina 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 starije od 6 do 12 godina je 25 mg, a najveća dnevna doza lidokaina je 5 mg, što odgovara količini od 5 pastila.

## **Djeca mlađa od 6 godina**

Angal limun 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 niti 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 upotrebe Angal limun 5 mg/1 mg pastila i četkanja zubi.

## **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- preosjetljivost na lokalne anestetike amidnog tipa kao što je lidokain
- djeca mlađa od 6 godina.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bakterijsku infekciju s povišenom tjelesnom temperaturom treba dodatno liječiti. U tom slučaju Angal limun 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 nakon primjene ne bi trebali prati zube.

Ovaj lijek sadrži 1208,95 mg sorbitola (E420) po jednoj pastili.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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.

Sorbitol može imati blagi laksativni učinak (proljevi).

Ovaj lijek sadrži 5 mg aspartama (E951) po jednoj pastili. Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin.

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Ovaj lijek sadrži 0,00009 mg benzilnog alkohola po jednoj pastili. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Angal limun ne sadrži šećere te ga mogu primjenjivati i dijabetičari.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

Tijekom primjene Angal pastila bolesnici ne smiju istovremeno uzimati druge lokalne antiseptike za dezinfekciju ždrijela.

Otopine klorheksidina nisu kompatibilne s nekim sapunima ili drugim anionskim tvarima. Budući da zubne paste mogu sadržavati anionske površinski aktivne tvari kao što je natrijev laurilsulfat, koje nisu kompatibilne s klorheksidinom, preporučljivo je da prođe najmanje 30 minuta između upotrebe pasta za zube i oralnih klorheksidinskih pripravka.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Potrebno je ograničiti primjenu ovoga lijeka tijekom trudnoće i dojenja, samo na bolesnice u kojih je očekivana korist veća od mogućeg rizika.

##### Trudnoća

###### *Klorheksidin*

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

###### *Lidokain*

Podaci iz literature pokazuju da fiziološki i farmakološki faktori zajedno povećavaju vjerojatnost pojave toksičnosti lokalnih anestetika u trudnoći. 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 novorođenčće/dojenčće.

###### *Lidokain*

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

##### Plodnost

Nema podataka o učincima lidokaina i klorheksidina na plodnost kod ljudi

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju Angal limun pastila na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i učestalosti pojavljivanja: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), 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 distress-sindrom, respiratorna depresija, zastoje disanja, profesionalna astma.

### **Poremećaji probavnog sustava**

Često: mučnina, povraćanje, bol u trbuhu

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 po cijeloj površini usne šupljine zubi i jezik 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 nuspojave navedenog u [Dodatku V](#)**.

## **4.9. Predoziranje**

Iako ovaj 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).

Sustavno trovanje 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, poremećaj sluha, gubitak osjeta oko ustiju, 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 povišene serumskih vrijednosti aminotransferaza (preko 30-puta više od normalnih), povraćanje, erozije želuca i duodenuma s aktivnim atrofičkim gastritisom, glavobolja, 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 *Candida* gljivice. In vitro 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

Lidokain 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. 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 nemijelinizirana (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 topičke ili oralne primjene.

Nakon topičke primjene na neoštećenu kožu klorheksidinsklukonat 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

Klorheksidin se čvrsto veže za proteine sline. Pokazano je da je klorheksidin stabilan u usnoj šupljini barem 9 sati, a visoke koncentracije lijeka (2 µg/ml ukupno) i dalje su prisutne u slini čak i nakon 8 sati od uzimanja.

Vezivanje klorheksidina za bjelančevine plazme nakon oralne primjene nije veliko.

#### Biotransformacija

Klorheksidin se ne kumulira u tijelu i minimalno se metabolizira.

#### Eliminacija

Nakon uzimanja 300 mg doze klorheksidinsklukonata, oko 90% apsorbirane djelatne tvari se izlučuje stolicom putem žučnih kanala, a manje od 1% se izluči mokraćom.

### 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.

#### 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.

Vezanje za proteine plazme je varijabilno i ovisno o koncentraciji.

#### Biotransformacija

Lidokain se opsežno metabolizira prvim prolaskom kroz jetru. Bioraspoloživost lidokaina nakon oralne primjene iznosi 35%.

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-hidroksilidina, 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 produljuje.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka**

Objavljeni neklinički podaci ukazuju na to da se klorheksidin i lidokain dobro podnose te da su slabo toksični.

#### **Klorheksidin**

Klorheksidin se gotovo ne apsorbira nakon topičke primjene. Neznačajne količine su otkrivene u urinu pokusnih životinja. Polovična letalna doza (LD<sub>50</sub>) 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 razvojna toksičnost pri primjeni bilo koje ispitivane doze.

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

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

#### **Lidokain**

Polovična letalna doza (LD<sub>50</sub>) 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.

Lidokain nije pokazao mutagene učinke.

Lidokain učinkovito koči invazivna svojstva humanih stanica karcinoma u koncentracijama koje se koriste pri operativnim zahvatima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

sorbitol (E420)  
magnezijev stearat  
aspartam (E951)  
aroma limuna (sadrži benzilni alkohol)  
acesulfamkalij

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

## **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**

24 pastile 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-615396087

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

21.06.2013./19.04.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

11.04.2022.