REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEXORALETTEN N 5 mg+1,5 mg pastile

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

O pastilă conţine diclorhidrat de clorhexidină 5 mg şi benzocaină 1,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pastilă

Pastile rotunde, cu suprafețe plate, opace, de culoare albă sau alb-gălbuie până la gri deschis sau gri gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Pentru reducerea temporară a numărului de bacterii din cavitatea oro-faringiană şi pentru tratamentul durerilor faringiene, în inflamaţia mucoasei bucale (stomatită şi/sau gingivită).
Prevenirea infecţiilor şi/sau a inflamaţiilor cavităţii bucale.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta peste 12 ani)
Se administrează o pastilă de mai multe ori pe zi. Dacă este necesar, se poate lua o pastilă la fiecare 1-2 ore, până la maximum 8 pastile pe zi în doze divizate care să nu depăşească 1 pastilă.

Copii (4-12 ani)
Doza maximă recomandată este de 4 pastile pe zi în doze divizate care să nu depăşească 1 pastilă.

Vârstnici
Nu este necesară modificarea dozelor.

Insuficienţă renală şi hepatică
Nu este necesară modificarea dozelor.

Notă pentru diabetici

Conţinutul în glucide al unei pastile corespunde cu 0,1 unităţi de pâine.

Pastila trebuie lăsată să se dizolve lent în gură.

Tratamentul trebuie început cât mai repede posibil de la instalarea primelor simptome şi continuat ca măsură preventivă mai multe zile după ce simptomele s-au ameliorat.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Benzocaina poate cauza methemoglobinemie (vezi pct. 4.8).
Aceasta boală se caracterizează prin simptome cum ar fi de paloare, albăstrirea pielii, a buzelor, şi a paturilor unghiale, dureri de cap, ameţeli, dificultăţi de respiraţie, oboseală, şi tahicardie.
Acestea indică un nivel moderat până la sever de methemoglobină şi o reducere marcată a capacităţii de transport a oxigenului din sânge.
Sugarii şi copiii, precum şi pacienţii în vârstă pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta methemoglobinemie.

Copiii trebuie să utilizeze Hexoraletten N doar sub supravegherea unui adult.

Utilizaţi cu precauţie la copii mici şi la persoanele cu probleme de aspiraţie şi înghiţire deoarece pastilele prezintă un potenţial pericol de sufocare.

Utilizaţi cu precauţie în cazul în care există eroziuni şi leziuni descuamative ale mucoasei orale, de răni şi ulceraţii la nivelul gurii şi gâtului.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu se cunosc.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu există studii adecvate şi bine controlate la femeile gravide. Hexoraletten N nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării decât dacă beneficiul potenţial al tratamentului pentru mamă depăşeşte riscul potenţial pentru făt sau a sugarului.

Alăptarea
Nu se ştie dacă benzocaina/clorhexidina sau metaboliţi ai acestora se excretă în laptele matern de aceea nu ar trebui utilizat în timpul alăptării..

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Hexoraletten N nu are efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse la medicament (RAM) identificate în timpul experienţei după punerea pe piaţă cu Hexoraletten N sunt prezentate în Tabelul 1. În acest tabel, frecvenţele sunt clasificate în conformitate cu următoarea convenţie:

Foarte frecvente: ≥ 1/10
Frecvente: ≥ 1/100 şi <1/10

Mai puţin frecvente: ≥ 1/1000 şi <1/100
Rare: ≥ 1/10000 şi <1/1000
Foarte rare: <1/10000
Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În tabelul 1, RAM sunt prezentate pe categorii de frecvenţă pe bază de date de 1) incidenta în studiile clinice sau epidemiologice sau 2), atunci când incidenţa nu este disponibilă sau când RAM este identificată din literatura de specialitate, categoria de frecvenţă este listată ca necunoscută.

Tabelul 1: Reacţii adverse raportate în timpul experienţei după punerea pe piaţă cu Hexoraletten N. Categoria de frecvenţă estimată din rapoartările spontane

Categoria de frecvenţă	**Eveniment advers**
Tulburări hematologice şi limfatice	
Cu frecvenţă necunoscută	Methemoglobinemie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvenţă necunoscută	Hipersensibilitate (inclusiv urticarie, edem angioneurotic, reacţii anafilactice, şoc anafilactic)
Tulburări gastro-intestinale	Hipoestezie orală, senzaţie de amorţeală a limbii (tranzitorie), Disgeuzie, Decolorarea dinţilor, Decolorarea limbii (reversibil), Decolorarea restaurăarilor dentare din silicat şi compozit, Depozite dentare (calcul dentar), Stomatită, Exfolierea mucoasei bucale, Glosodinie, extindere a glandei paratiroide

* Date din literatură

<u>Raportarea reacţiilor adverse suspectate</u>
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Benzocaină
Nu a fost descris niciun simptom de supradozaj cu benzocaină cauzat de dozare excesivă bucofaringiană. Efecte toxice sistemice cu anestezice locale (toate formele de administrare) pot include efecte asupra sistemului nervos central şi efecte cardiace.

Clorhexidina
Nu au fosr descrise simptome de supradozaj cu clorhexidină, deoarece este slab absorbit prin membranele mucoase intacte după aplicarea locală în cavitatea bucală.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru zona oro-faringiană; antiseptice, codul ATC: R02AA20

Pastilele conţin două substanţe active: benzocaina , care reduce durerea locală şi clorhexidina, cu efect antibacterian .

Benzocaină
Benzocaina este un anestezic local de tip ester. Anestezicele locale blochează reversibil generarea şi transmiterea impulsurilor de-a lungul fibrelor şi terminaţiilor nervoase.
Benzocaina scade fluxul de ioni de sodiu şi de potasiu prin canalele lor în membranele axonale, prevenind astfel depolarizarea şi propagarea impulsului nervos . Acesta acţionează în primul rând asupra terminatiilor nervoase terminale şi asupra receptorilor din suprafeţele epiteliale.
Efectul anestezic, de obicei, se stabileşte după 15-30 de secunde. Când substanţa este diluată de saliva remiterea efectului are loc în 5-10 minute.

Clorhexidina
Clorhexidina are un efect antimicrobian larg, este mult mai eficientă împotriva bacteriilor gram- pozitive decât bacteriile gram-negative. Aceasta reduce activitatea faţă de fungi, dermatofiţi, şi unele specii de Pseudomonas şi Proteus .
Clorhexidina este un compus cationic cu acţiune antimicrobiană . Activitătea antimicrobienă rezultă din interacţiunea clorhexidinei incărcată pozitiv cu componentele de pe suprafaţa celulei bacteriilor, încărcate negativ în special cu moleculele ce conţin fosfat. Această interacţiune perturbă integritatea membranei bacteriene, şi, ulterior, măreşte permeabilitatea.
Utilizarea pastilelor ce conţin chorhexidină reduce numărul bacteriilor din salivă . Atunci când este utilizat pe o perioadă de mai multe luni ,efectul scade datorită unuei modificări a florei orale . Consecinţele schimbării florei orale nu sunt cunoscute până în prezent .

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Benzocaina
Cantităţi mici de benzocaină sunt absorbite prin mucoasă. Anestezicele de tip ester cum ar fi benzocaina sunt hidrolizate de către esterazele din plasmă şi în mai mică măsură, în ficat. Metaboliţii rezultati sunt acidul p-aminobenzoic şi etanolul, care este metabolizat la acetil-CoA. Acidul p-aminobenzoic este fie conjugat cu glicină fie excretat nemodificat în urină.

Clorhexidina
Clorhexidina eliberată din pastile este adsorbită în cavitatea bucală. Datorită desorbţiei sale lente, poate fi detectată în salivă timp de până la 8 ore (efect de eliberare prelungită).
Nu se ştie dacă clorhexidina este absorbită din cavitatea orală. Când înghiţiti, acesta este puţin absorbită în tractul gastrointestinal.
Există date limitate cu privire la eliminare la om. La animale, clorhexidina se excretă în principal prin materiile fecale. La om, timpul de înjumătăţire este de 4 zile.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Benzocaină

Toxicologie generală
Se consideră că benzocaina provoacă toxicitate moderată la administrare orală acută la şobolani şi şoareci cu valori DL50 de 3042 mg/kg şi 2500 mg/kg. Într-un studiu de administrare intraperitoneală acută la şoareci a fost obţinută o valoare DL50 de 216 mg/kg greutate corporală . Într-un studiu de toxicitate acută la iepuri, după administrare orală, doza letală ce mai mică înregistrată a fost de 1150 mg/kg greutate corporală.
S-a raportat că benzocaina a provocat cazuri de methemoglobinemie în fiecare grup de animale într-un studiu cu aplicarea topică a unui spray cu benzocaină pe membranele mucoase orale la mai multe specii de animale (câini , pisici, dihori, porci, iepuri şi maimuţe) la ~ 56 mg şi la şoareci şi şobolani la doze echivalente cu 56 mg/kg . Într-un studiu de methemoglobinemie la sobolani, după administrare orală, doza de răspuns,acut NOAEL de 16 mg/kg greutate corporală şi 32 mg/kg greutate corporală a fost obţinută la femle şi respectiv masculi. Nu există date pentru studiile de toxicitate cu doze repetate.

Toxicologie genetică
Benzocaina nu este considerată mutagenică deoarece nu a indus mutaţii sau citotoxicitate *in vitro* Testul de mutaţie inversă pe bacterii ca Salmonella typhimurium TA98 , TA100 , TA1535 , TA1537 şi în prezenţa sau absenţa preparatului de ficat şobolan (activare metabolică). Rezultate negative au fost obţinute cu E. coli WP2 în prezenţa sau absenţa unui preparat de ficat de şobolan. Benzocaina nu a arătat nici o citotoxicitate în Testul Limfomului la soarece la concentraţii maxime *in vitro* . Acesta nu a provocat nici o genotoxicitate într-un test *in vivo* determinat pe micronuclei de şoareci la care s-au administrat doze de până la 2000 mg/ kg

Carcinogenitate
Nu există date. Cu toate acestea, nu este de aşteptat ca benzocaina să fie un agent cancerigen, aşa cum s-a arătat din rezultatele negative ale testelor de genotoxicitate *in vitro* şi *in vivo*.

Efecte teratogene
Nu există date.

Fertilitate
Nu există date.

Clorhexidina

Toxicologie generală
Datele de toxicitate pe diferite săruri de clorhexidină au fost luate în considerare la fundamentarea profilul de toxicitate a clorhexidinei. Clorhexidina are un grad mic de toxicitate acută cu valori de toxicitate orală acută LD50 pentru sarea de gluconat la şobolani şi şoareci ăn doze > 3g/kg greutate corporală şi respectiv 2,5 g//kg la valoarea DL50 pentru sarea acetat la şobolani variind de la 1.18 – 3,055 g/kg greutate corporală la femele si 1.7 la 2.29 g / kg la masculi (LD50 general = ~ 2646 mg/kg greutate corporală). Un studiu de toxicitate cutanată acută la iepuri au arătat o valoare LD50 dermal > 2 g/kg greutate corporală.Într-un studiu de toxicitate acută cu clorhexidină administrată ca aerosoli la şobolani, inhalare acută, a fost observat un nivel mediu de toxicitate de LC50 ca 0,30 mg / l (0.12-0.77 mg / l) şi 0,43 mg / l (0.18 - 1.07 mg / L) pentru masculi şi respectiv femele. În testele de toxicitate acută subcutanată la şobolani şi şoareci s-au obţinut valori LD50 > 1,0 g/kg şi respectiv 0,63 g/kg .
Într-un studiu de 50 de zile sub-acut oral pentru examinreaa histiocitozei numai, şobolanii cărora li s-a administrat gluconat de clorhexidina, în doze de până la 100 mg/kg greutate corporală/zi , s-a obşinut o singură valoare derivată a NOEL de 0,5 mg/kg greutate corporală/zi. O valoare NOEL de 0,5 mg kg greutate corporală /zi, a fost derivată într- un studiu combinat de 6 luni şi 12 luni la câini dipă administrarea orală de 0, 0,5, 5 sau 40 mg/kg greutate corporală/zi.
Într -un studiu de 13 săptămâni de toxicitate dermică subcronică pe iepuri albi de Noua Zeelandă, a fost aplicat diacetat de clorhexidină şi acoperit cu tifon/ aran pe suprafaţa cutanată dorsală în doze de 0, 250, 500 sau 1000 mg/kg/zi. O valoare NOEL sistemică totală de 250 mg/kg greutate corporală/zi, a fost determinată pe baza rezultatelor de la ficat. Şobolanii tratati cu gluconat de clorhexidină în apa de băut, în doze de 0, 5, 25 sau 40 mg/kg greutate corporală/zi, timp de până la 2 ani nu au arătat nici un efect advers legat de doză.

Toxicologie genetică
Teste mutagene bacteriene cu digluconat de clorhexidină au indicat atât rezultate pozitive, cât şi negative. Digluconat de clorhexidină a indus mutaţţii în Salmonella typhimurium TA 1535 şi TA 1538, la concentraţii de 0,4 FM (280 pg/l). Digluconat de clorhexidină a produs deteriorarea uşoară a ADN-ului, atât cu cât şi fără activare metabolică, folosind metoda de retestare cu lichid. Studiile ulterioare au fost efectuate cu ajutorul unui test PRNP S utilizând typhimurium TA 135/pSK1002 şi care a indicat faptul că digluconatul de clorhexidină nu este mutagen (Sakagami et al 198813) .
Într-un test *in vitro* de mutaţie bacteriană, cu 0,002 % -2 % clorhexidină în DMSO rezultatele obţinute nu au relevat că are efect mutagenţ, fie în prezenţa sau absenţa activării metabolice. S-au obţinut rezultate negative şi pentru clorhexidina privind mutaţia genelor până la nivele citotoxice (6 µg/ml în teste non- activate şi 15-16 µg/ml în testele activate) Mouse-ul Limfomul Forward Mutation Assay.
Rezultatele negative au fost obţinute *in vitro* în testul de aberaţii cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc (rezultat negativ pentru leziuni cromozomiale, cu şi fără activare la nivelul de test de până la 10

µg/ml, la care creştere celulară redusă la 50 %) . În mod similar, rezultatele obţţinute au fost negative în sensul că nu au existat daune/reparare a ADN-ului într-un studiu folosind testul de sinteza neprogramată a ADN-ului hepatocitelor la şobolan.
Gluconatul de clorhexidină nu a fost mutagen la două mamifere în studiile de mutageneză *in vivo*. Cele mai mari doze zilnice de clorhexidină utilizate la şşoarece testarea dominantă a letalităţii şi o testare citogenetică pe hamster a fost de 1000 şi respectiv 250 mg/kg . Aceasta nu a fost mutagenă într-un test *in vivo* pe micronuclei de şoarece Swiss la concentraţii de 10, 20 şi 30 mg/ kg în DMSO/ glicerol vehicul.

Carcinogenitate
Într- un studiu de carcinogenitate conform GLP, cu clorhexidină (digluconat de clorhexidină) aceasta nu a fost carcinogenă atunci când a fost administrată în dietă la şobolani Wistar la doze de până la 50 mg/kg greutate corporală timp de 105 săptămâni. Într-un alt studiu de carcinogenitate, clorhexidina administrată la şoareci în hrană la doze de până la 800 mg/kg greutate corporală, timp de 78 de săptămâni nu au arătat nici un efect carcinogen.

Efecte teratogene
Nu s-au observat efecte adverse într- un studiu de toxicitate asupra funcţiei de reproducere cu clorhexidină (bază liberă) în doze de până la 68,5 mg/kg/ zi, administrate prin intubare gastrică la femelele gestante de şobolan pe o perioada de 6-15 zile de gestaţie. Într- un studiu de dezvoltare peri-natală şi post-natală, clorhexidină nu a provocat nici o toxicitate maternă sau fetală la şobolani femele , având în vedere substanţa de testat de la ziua 15 de gestaţie pana în ziua 21 postpartum. Administrari orale la sobolanii la doze de 0, 15,63, 31,25 şi 62,50 mg / kg greutate corporală/zi, cu clorhexidina din ziua 6-15 de sarcina nu a aratat nici o toxicitate fetală sau teratogenitate . O NOEL matern de 15,63 mg/kg greutate corporală/zi şi un NOEL de dezvoltare de 62,50 mg/kg greutate corporală/zi, a fost determinată .

Fertilitate
Într-un studiu asupra fertilităţii şi performanţei reproductive , clorhexidina nu a provocat nici un efect referitor la performanţa funcţiei de reproducere, rata de sarcina sau perioada de gestatie la femelele de şobolan cărora li sa administrat cu 0 , 4,9 (~ 5) sau 44,4 (~ 50) mg/kg greutate corporală / zi de substanţa de testat s-au împerecheat cu şobolani masculi netrataţi . În mod similar , la şobolanii masculi cărora li sa administrat la 0 , 4,9 (~ 5) sau 44,4 (~ 50) mg/kg greutate corporală/zi, s-au împerecheat cu femele netratate , clorhexidina a nu aveut nici un efect asupra performanţelor de împerechere , numărul de fetuşi viabili , pup greutate corporală sau de supravietuire . În ambele studii de mai sus , clorhexidina nu a afectat fertilitatea şi a fost derivat un NOEL de 4,9 mg/kg greutate corporală/zi. Clorhexidină (bază liberă) administrată în apa de băut a şoarecilor , la o concentraţie de 0,2% timp de o săptămână, a redus numărul de pui la jumătate, dar nu a influenţat numărul de şoareci din fiecare grup, care sugerează că acest efect ar putea avea originea în stimularea timpurie a activităţii ovariene , împreună cu depresia ei mai târziu şi, prin urmare poate fi considerat ca fiind uşor toxic.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Izomalt
Aspartam
Ulei de mentă
Timol
Levomentol

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25^0C, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 8 pastile.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MCNEIL HEALTHCARE (IRELAND) LIMITED
Offices 5, 6 & 7, Block 5, High Street
Tallaght, Dublin 24, D24 YK8N, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

6735/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: August 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2024