

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEXORALETTEN N 5 mg+1,5 mg pastile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O pastilă conține 5 mg diclorhidrat de clorhexidină și 1,5 mg benzocaină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pastilă

Pastile biconvexe, opace, de culoare alb gălbuie până la gri/gri gălbui, cu gust dulce, răcoritor, ușor anestezic.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru reducerea temporară a numărului de bacterii din cavitatea oro-faringiană și pentru tratamentul durerilor faringiene, în inflamația mucoasei bucale (stomatită și/sau gingivită).
Prevenirea infecțiilor și/sau a inflamațiilor cavității bucale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți (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 depășească 1 comprimat.

Copii (4-12 ani)

Doza maximă recomandată este de 4 pastile pe zi în doze divizate care să nu depășească 1 comprimat.

Vârstnici

Nu este necesară modificarea dozelor.

Insuficiență renală și hepatică

Nu este necesară modificarea dozelor.

Notă pentru diabetici

Conținutul în glucide al unei pastile corespunde cu 0,1 unități de pâine.

Pastila trebuie lăsată să se dizolve lent în gură.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Benzocaina poate cauza methemoglobinemie (vezi pct. 4.8).

Această boală se caracterizează prin simptome cum ar fi de paloare, albăstrirea pielii, a buzelor, și a paturilor unghiale, dureri de cap, amețeli, dificultăți de respirație, oboseală, și tahicardie.

Acestea indică un nivel moderat până la sever de methemoglobină și o reducere marcată a capacității de transport a oxigenului din sânge.

Sugarii și copiii, precum și pacienții în vârstă pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta methemoglobinemie.

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

Utilizați cu precauție la copii mici și la persoanele cu probleme de aspirație și înghițire deoarece pastilele prezintă un potențial pericol de sufocare.

Utilizați cu precauție în cazul în care există eroziuni și leziuni descuamative ale mucoasei orale, de răni și ulcerării la nivelul gurii și gâtului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) identificate în timpul experienței după punerea pe piață cu Hexoraletten N sunt prezentate în Tabelul 1. În acest tabel, frecvențele sunt clasificate în conformitate cu următoarea convenție:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $<1/10$
Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $<1/100$
Rare: $\geq 1/10000$ și $<1/1000$
Foarte rare: $<1/10000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în timpul experienței după punerea pe piață cu Hexoraletten N. Categoria de frecvență estimată din rapoartările spontane

Categoria de frecvență	Eveniment advers
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Cu frecvență necunoscută	Methemoglobinemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate (inclusiv urticarie, edem angioneurotic, reacții anafilactice, șoc anafilactic)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Hipoestezie orală, senzație de amorțeală a limbii (tranzitorie), Disgeuzie, Decolorarea dinților, Decolorarea limbii (reversibil), Decolorarea restaurărilor dentare din silicat și compozit, Depozite dentare (calcul dentar), Stomatită, Exfolierea mucoasei bucale, Glosodinie, extindere a glandei paratiroide

* Date din literatură

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://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 și efecte cardiace.

Clorhexidina

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Pastilele conțin două substanțe active: benzocaina , care reduce durerea locală și clorhexidina, cu efect antibacterian .

Benzocaină

Benzocaina este un anestezic local de tip ester. Anestezicele locale blochează reversibil generarea și transmiterea impulsurilor de-a lungul fibrelor și terminațiilor nervoase.

Benzocaina scade fluxul de ioni de sodiu și de potasiu prin canalele lor în membranele axonale, prevenind astfel depolarizarea și propagarea impulsului nervos . Acesta acționează în primul rând asupra terminațiilor nervoase terminale și asupra receptorilor din suprafețele epiteliale.

Efectul anestezic, de obicei, se stabilește după 15-30 de secunde. Când substanța 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 față de fungi, dermatofiti, și unele specii de Pseudomonas și Proteus .

Clorhexidina este un compus cationic cu acțiune antimicrobiană . Activitatea antimicrobieniă rezultă din interacțiunea clorhexidinei încărcată pozitiv cu componentele de pe suprafața celulei bacteriilor, încărcate negativ în special cu moleculele ce conțin fosfat. Această interacțiune perturbă integritatea membranei bacteriene, și, ulterior, mărește permeabilitatea.

Utilizarea pastilelor ce conțin clorhexidină reduce numărul bacteriilor din salivă . Atunci când este utilizat pe o perioadă de mai multe luni ,efectul scade datorită unuei modificări a florei orale . Consecințele schimbării florei orale nu sunt cunoscute până în prezent .

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Benzocaina

Cantități mici de benzocaină sunt absorbite prin mucoasă. Anestezicele de tip ester cum ar fi benzocaina sunt hidrolizate de către esterazele din plasmă și în mai mică măsură, în ficat. Metaboliții rezultati sunt acidul p-aminobenzoic și etanolul, care este metabolizat la acetyl-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 desorbției sale lente, poate fi detectată în salivă timp de până la 8 ore (efect de eliberare prelungită).

Nu se știe dacă clorhexidina este absorbită din cavitatea orală. Când înghițiti, acesta este puțin 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 înjumătățire este de 4 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Benzocaină

Toxicologie generală

Se consideră că benzocaina provoacă toxicitate moderată la administrare orală acută la șobolani și șoareci cu valori DL50 de 3042 mg/kg și 2500 mg/kg. Într-un studiu de administrare intraperitoneală acută la șoareci a fost obținută 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, dihorni, porci, iepuri și maimuțe) la ~ 56 mg și la șoareci și șobolani la doze echivalente cu 56 mg/kg . Într-un studiu de methemoglobinemie la șobolani, după administrare orală, doza de răspuns,acut NOAEL de 16 mg/kg greutate corporală și 32 mg/kg greutate corporală a fost obținută la femle și respectiv masculi. Nu există date pentru studiile de toxicitate cu doze repetate.

Toxicologie genetică

Benzocaina nu este considerată mutagenică deoarece nu a indus mutații sau citotoxicitate *in vitro*. Testul de mutație inversă pe bacterii ca *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 și în prezența sau absența preparatului de ficat șobolan (activare metabolică). Rezultate negative au fost obținute cu *E. coli* WP2 în prezența sau absența unui preparat de ficat de șobolan. Benzocaina nu a arătat nici o citotoxicitate în Testul Limfomului la soarece la concentrații maxime *in vitro*. Acesta nu a provocat nici o genotoxicitate într-un test *in vivo* determinat pe micronuclei de șoareci la care s-au administrat doze de până la 2000 mg/kg.

Carcinogenitate

Nu există date. Cu toate acestea, nu este de așteptat ca benzocaina să fie un agent cancerigen, așa cum s-a arătat din rezultatele negative ale testelor de genotoxicitate *in vitro* și *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 profilului de toxicitate a clorhexidinei. Clorhexidina are un grad mic de toxicitate acută cu valori de toxicitate orală acută LD50 pentru sarea de gluconat la șobolani și șoareci în doze > 3g/kg greutate corporală și respectiv 2,5 g/kg la valoarea DL50 pentru sarea acetat la șobolani variind de la 1.18 – 3,055 g/kg greutate corporală la femele și 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 șobolani, inhalare acută, a fost observat un nivel mediu de toxicitate de LC50 ca 0,30 mg/l (0.12-0.77 mg/l) și 0,43 mg/l (0.18 - 1.07 mg/L) pentru masculi și respectiv femele. În testele de toxicitate acută subcutanată la șobolani și șoareci s-au obținut valori LD50 > 1,0 g/kg și respectiv 0,63 g/kg.

Într-un studiu de 50 de zile sub-acut oral pentru examinarea histiocitozei numai, șobolanii cărora li s-a administrat gluconat de clorhexidina, în doze de până la 100 mg/kg greutate corporală/zi, s-a obținut 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 și 12 luni la câini după 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 și acoperit cu tifon/aran pe suprafața 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. Șobolanii tratați 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 și negative. Digluconat de clorhexidină a indus mutații în *Salmonella typhimurium* TA 1535 și TA 1538, la concentrații de 0,4 FM (280 pg/l). Digluconat de clorhexidină a produs deteriorarea ușoară a ADN-ului, atât cu cât și 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 și care a indicat faptul că digluconatul de clorhexidină nu este mutagen (Sakagami et al 198813).

Într-un test *in vitro* de mutație bacteriană, cu 0,002 % -2 % clorhexidină în DMSO rezultatele obținute nu au relevat că are efect mutagen, fie în prezența sau absența activării metabolice. S-au obținut rezultate negative și pentru clorhexidina privind mutația genelor până la nivele citotoxice (6 μg/ml în teste non-activate și 15-16 μg/ml în testele activate) Mouse-ul Limfomului Forward Mutation Assay.

Rezultatele negative au fost obținute *in vitro* în testul de aberații cromozomiale pe celule ovariene de hamster chinezesc (rezultat negativ pentru leziuni cromozomiale, cu și fără activare la nivelul de test de până la 10 μg/ml, la care creșterea celulară redusă la 50 %). În mod similar, rezultatele obținute 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 șobolan.

Gluconatul de clorhexidină nu a fost mutagen la două mamifere în studiile de mutagenză *in vivo*. Cele mai mari doze zilnice de clorhexidină utilizate la șoarece testarea dominantă a letalității și o testare citogenetică pe hamster a fost de 1000 și respectiv 250 mg/kg. Aceasta nu a fost mutagenă într-un test *in vivo* pe micronuclei de șoarece Swiss la concentrații de 10, 20 și 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 șobolani Wistar la doze de până la 50 mg/kg greutate corporală timp de 105 săptămâni. Într-un alt studiu de carcinogenitate, clorhexidina administrată la șoareci 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 funcției de reproducere cu clorhexidină (bază liberă) în doze de până la 68,5 mg/kg/zi, administrate prin intubare gastrică la femelele gestante de șobolan pe o perioadă de 6-15 zile de gestație. Într-un studiu de dezvoltare peri-natală și post-natală, clorhexidină nu a provocat nici o toxicitate maternă sau fetală la șobolani femele, având în vedere substanța de testat de la ziua 15 de gestație până în ziua 21 postpartum. Administrări orale la șobolani la doze de 0, 15,63, 31,25 și 62,50 mg/kg greutate corporală/zi, cu clorhexidina din ziua 6-15 de sarcină nu a arătat nici o toxicitate fetală sau teratogenitate. O NOEL matern de 15,63 mg/kg greutate corporală/zi și un NOEL de dezvoltare de 62,50 mg/kg greutate corporală/zi, a fost determinată.

Fertilitate

Într-un studiu asupra fertilității și performanței reproductive, clorhexidina nu a provocat nici un efect referitor la performanța funcției de reproducere, rata de sarcină sau perioada de gestație la femelele de șobolan cărora li sa administrat cu 0, 4,9 (~ 5) sau 44,4 (~ 50) mg/kg greutate corporală / zi de substanța de testat s-au împerecheat cu șobolani masculi netratați. În mod similar, la șobolani 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 avut nici un efect asupra performanțelor de împerechere, numărul de feteși viabili, pup greutate corporală sau de supraviețuire. În ambele studii de mai sus, clorhexidina nu a afectat fertilitatea și a fost derivat un NOEL de 4,9 mg/kg greutate corporală/zi. Clorhexidină (bază liberă) administrată în apa de băut a șoarecilor, la o concentrație de 0,2% timp de o săptămână, a redus numărul de pui la jumătate, dar nu a influențat numărul de șoareci din fiecare grup, care sugerează că acest efect ar putea avea originea în stimularea timpurie a activității ovariene, împreună cu depresia ei mai târziu și, prin urmare poate fi considerat ca fiind ușor toxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Izomalt
Apă purificată,
Aspartam,
Ulei de mentă,
Timol,
Mentol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25⁰C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere Al/PVDC-PVC a câte 10 pastile.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MCNEIL HEALTHCARE (IRELAND) LIMITED
Airton Road, Tallaght, Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6735/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2018.