

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nagardlan, 1,5 mg/mL, roztwór do stosowania w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 1,5 mg benzydamininy chlorowodoru (*Benzydamini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 1,233 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce 15 mL, co jest równoważne 82,20 mg/mL roztworu (8% w/w).

1 mL roztworu zawiera 1 mg metylu parahydroksybenzoesu i 0,12 mg aromatu mięty pieprzowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do stosowania w jamie ustnej.

Przezroczysty roztwór w kolorze zielonym o typowym miętowym smaku i zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie bólu i stanu zapalnego jamy ustnej i gardła.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

W stanach zapalnych jamy ustnej lub gardła płukać jamę ustną lub gardło, stosując odpowiednio 15 mL nierozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Nagardlan przez 20-30 sekund, od 2 do 3 razy na dobę po posiłku.

W przypadku silnego bólu, częstsze (do 5 razy na dobę) stosowanie produktu leczniczego jest bezpieczne.

W przeważającej większości przypadków leczenie ostrych objawów zapalenia produktem leczniczym Nagardlan trwa jedynie kilka dni (pierwsze 2–4 dni).

Nie ma obaw dotyczących przedłużonego stosowania produktu w przypadkach zapalenia jamy ustnej występujących podczas radioterapii. Produkt leczniczy był stosowany w badaniach klinicznych przez okres do 50 dni. Niemniej jednak należy przeanalizować specjalne ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4, ponieważ długotrwałe leczenie może wpływać na prawidłową florę bakteryjną jamy ustnej, a stosowanie przez dłuższy czas może prowadzić do uczulenia.

Leczenie ciągle nie powinno przekraczać siedmiu dni, z wyjątkiem stosowania pod nadzorem lekarza.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli stomatolog lub lekarz nie zalecą inaczej, należy stosować dawkowanie jak u pacjentów dorosłych.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Do stosowania na błonę śluzową w jamie ustnej.

Nagardlan w postaci roztworu jest przeznaczony do płukania jamy ustnej i gardła i nie wolno go połykać. W związku z tym produkt leczniczy Nagardlan może być stosowany do płukania, jeśli pacjent jest w stanie powstrzymać odruch przełykania i potrafi wypluć roztwór po wypłukaniu jamy ustnej lub gardła. Pacjenci nie powinni spożywać pokarmu ani pić przez godzinę po zastosowaniu produktu leczniczego Nagardlan, aby zapewnić miejscowe wchłanianie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Nagardlan nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, produkt leczniczy musi zostać czasowo odstawiony.

Stosowanie tego produktu leczniczego, zwłaszcza długotrwałe, może spowodować uczulenie. W takim przypadku produkt leczniczy musi zostać czasowo odstawiony i należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

U ograniczonej liczby pacjentów występowanie owrzodzeń jamy ustnej i gardła może być objawem poważnych chorób. Takich pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją, jeśli objawy się nasila lub nie nastąpi poprawa w ciągu 3 dni, lub jeżeli wystąpi gorączka lub inne objawy.

Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów nadwrażliwych na kwas salicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

U pacjentów z astmą oskrzelową lub astmą oskrzelową w wywiadzie może wystąpić skurcz oskrzeli.

U tych pacjentów zaleca się ostrożność.

Wskazanie nie uzasadnia długotrwałego leczenia, gdyż mogłoby to wpłynąć na prawidłową florę bakteryjną jamy ustnej.

Nagardlan zawiera alkohol (etanol)

Ten produkt leczniczy zawiera 1,233 mg alkoholu (etanolu) w każdych 15 mL, co odpowiada 82,20 mg/mL roztworu (8% w/w). Ilość alkoholu w jednej dawce tego leku jest równoważna 100 ml piwa lub 13 ml wina.

Dawka 15 mL tego leku podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 17,6 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi o około 2,94 mg/100 ml (patrz załącznik 1 do raportu EMA/CHMP/43486/2018).

Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do akumulacji etanolu i nasilenia działań niepożądanych, zwłaszcza u młodszych dzieci z niedojrzałą pojemnością metaboliczną.

Istnieje ryzyko zdrowotne m.in. dla kobiet ciężarnych, karmiących piersią i osób z chorobą alkoholową. Może być szkodliwy dla dzieci i dla osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby

lub z padaczką.

Nagardlan zawiera metylu parahydroksybenzoesan

Produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan, co może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Nagardlan zawiera sól

Nagardlan zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę (rozpylenie), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Nagardlan zawiera aromat mięty pieprzowej

Aromat mięty pieprzowej może wywołać reakcje nadwrażliwości (w tym duszność) u uczulonych pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań nad interakcjami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania benzydaminu chlorowodoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Benzydaminu chlorowodorek należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy stan kliniczny kobiety wymaga leczenia benzydaminu chlorowodoru.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy benzydaminu chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego.

Benzydaminu chlorowodorek powinien być stosowany podczas karmienia piersią, wyłącznie gdy lekarz uzna to za konieczne.

Wpływ na płodność

Nie wiadomo, czy leczenie benzydaminu chlorowodoru wpływa na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nagardlan nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i zgodnie z ich częstotliwością. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit		Pieczenie w jamie ustnej,		

		suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz krtani	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło		Obrzęk naczynioruchowy	

Metylu parahydroksybenzoesan może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy i postępowanie w przypadku przedawkowania

Przy nieprawidłowym stosowaniu (tj. w przypadku połknięcia większych ilości roztworu produktu leczniczego Nagardlan) nie można całkowicie wykluczyć takich działań niepożądanych jak: zaburzenia snu, niepokój, omamy wzrokowe (migotanie, widzenie kolorów i płatków śniegu), pokrzywka, wysypka, nadwrażliwość na światło. Objawy te są na ogół w pełni odwracalne. Niezamierzone połknięcie mniejszych ilości produktu jest nieszkodliwe. W przypadku nieumyślnego spożycia bardzo dużych ilości roztworu produktu leczniczego Nagardlan (np. przez dzieci) mogą wystąpić następujące objawy: wymioty, ból brzucha, niepokój, lęk, drgawki, ataksja, gorączka, tachykardia i ewentualne zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku wystąpienia takich objawów zaleca się leczenie objawowe (np. wspomaganie oddychania, usuwanie toksyn przez płukanie żołądka itp.).

Należy oczekiwać wystąpienia zatrucia jedynie w razie przypadkowego zażycia dużej ilości benzydamin (>300 mg).

Objawy związane z przedawkowaniem benzydamin chlorowodoru przyjętego doustnie obejmują głównie objawy żołądkowo-jelitowe i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych objawów żołądkowo-jelitowych należą: nudności, wymioty, bóle brzucha i podrażnienie przełyku. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obejmują: zawroty głowy, halucynacje, pobudzenie, niepokój i rozdrażnienie.

W przypadku ostrego przedawkowania możliwe jest tylko leczenie objawowe. Pacjent musi pozostawać pod ścisłą obserwacją i mieć zapewnione leczenie podtrzymujące. Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki do stosowania miejscowego w jamie ustnej, benzydamina, kod

ATC: A01AD02.

Benzydaminę chlorowodorek należy do pochodnych indazolu o aktywności przeciwzapalnej.

Mechanizm działania

Właściwości fizykochemiczne i działanie farmakologiczne pochodnej indazolu, benzydaminę chlorowodorku, różnią się od właściwości NLPZ typu kwasu acetylosalicylowego. W przeciwieństwie do NLPZ podobnych do kwasu salicylowego, które są kwasami lub są metabolizowane do kwasów, benzydamina jest słabą zasadą. Ponadto benzydaminę chlorowodorek jest słabym inhibitorem syntezy prostaglandyn. Tylko w stężeniu 1 mM i powyżej benzydaminę chlorowodorek skutecznie hamuje aktywność enzymów - cyklooksygenazy i lipooksygenazy. Działa głównie poprzez hamowanie syntezy prozapalnych cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF- α) i interleukiny-1 β (IL-1 β), bez znaczącego wpływu na inne cytokiny prozapalne (IL-6 i 8) lub cytokiny przeciwzapalne (IL-10, antagonistę receptora IL-1). Podejrzewa się inne mechanizmy działania, w tym hamowanie wybuchu tlenowego neutrofili, jak również stabilizację błony, na co wskazuje hamowanie degranulacji neutrofili i stabilizacja lizosomów. Działanie miejscowo znieczulające substancji wiąże się z oddziaływaniem na kanały kationowe.

Działanie farmakodynamiczne

Benzydaminę chlorowodorek działa specyficznie na miejscowe mechanizmy stanu zapalnego, takie jak: ból, obrzęk lub ziarniniak.

Benzydaminę chlorowodorek stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, zmniejszając obrzęk oraz powstawanie wysięku i ziarniniaka. Ponadto wykazuje właściwości przeciwbólowe, jeśli ból jest spowodowany stanem zapalnym oraz ma działanie miejscowo znieczulające. Benzydaminę chlorowodorek w niewielkim stopniu wpływa na gorączkę, która jest wskaźnikiem czynnościowej reakcji ogólnoustrojowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym u 24 pacjentów z zapaleniem gardła po usunięciu migdałków, płukanie roztworem benzydaminę chlorowodorku 0,15% 5 razy dziennie przez 6 dni lepiej i szybciej niż placebo usuwało ból gardła i trudności w połykaniu oraz poprawiało objawy kliniczne, w tym przekrwienie i obrzęk w 7. Dniu stosowania. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach u pacjentów z zapaleniem migdałków lub zapaleniem gardła albo po zabiegach stomatologicznych. Płukanie 30 ml roztworu benzydaminę chlorowodorku 0,075% przed indukcją znieczulenia u 58 osób dorosłych poddawanych znieczuleniu ogólnym z intubacją przez rurkę dotchawiczą znacząco, w porównaniu z wodą, zmniejszało ból gardła po operacji przez pierwsze 24 godziny. Płukanie z użyciem kwasu acetylosalicylowego zmniejszało ból przez 4 godziny.

W badaniu klinicznym z udziałem 48 pacjentów, płukanie cztery razy dziennie roztworem benzydaminę chlorowodorku 0,15% podczas 3 do 5-tygodniowej radioterapii raka jamy ustnej powodowało znaczną ulgę w bólu i zmniejszenie zakresu oraz ciężkości zapalenia błony śluzowej w części ustnej gardła. Podobne skutki zaobserwowano w badaniu u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu raka jamy ustnej. W badaniu z udziałem 67 pacjentów z ciężkim zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i gardła po radioterapii, płukanie roztworem benzydaminę chlorowodorku w ciągu pierwszych trzech dni leczenia zmniejszało znacząco, w porównaniu z placebo, ból podczas przełykania, przekrwienie i nasilenie zapalenia błon śluzowych.

U pacjentów stosujących benzydaminę chlorowodorek obserwowano częstsze występowanie przemijającego drętwienia i pieczenia. Zostało to przypisane miejscowemu działaniu znieczulającemu produktu leczniczego.

Ogólnie, benzydaminę chlorowodorek był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po połyknięciu, benzydaminę chlorowodorek jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się po 1,5-4 godzin.

Dystrybucja

Najważniejszą cechą dystrybucji benzydaminę chlorowodoru w tkankach jest jego tendencja do gromadzenia się w miejscu zmienionym zapalnie.

Metabolizm

Około połowa podanej dawki benzydaminę chlorowodoru jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki (10% w ciągu pierwszych 24 godzin). Pozostała część jest głównie metabolizowana do N-tlenku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Etanol (96%)
Glicerol (85%)
Sodu wodorowęglan
Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)
Polisorbat 20
Sacharyna sodowa (E 954)
Woda oczyszczona
Aromat mięty pieprzowej (zawiera: propylenowy glikol (E 1520), ekstrakty aromatyczne)
Żółcień chinolinowa (E 104)
Błękit patentowy V (E 131)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z bezbarwnego szkła (typu III) z zakrętką z PP zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci w tekturowym pudełku. Butelki ze 120 mL i 240 mL roztworu.

Każde opakowanie zawiera miarkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27255

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.08.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

listopad 2024