

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Octenidine Klosterfrau
2,6 mg tvrdé pastilky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá pastilka obsahuje 2,6 mg oktenidínium-dihydrochloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá pastilka obsahuje 2,57 g izomaltu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá pastilka.

Slonovinovo biele, okrúhle, mierne priehľadné tvrdé pastilky s priemerom približne 19 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na krátkodobú adjuvantnú liečbu zápalu sliznice úst a hrdla s typickými príznakmi ako bolesť, sčervenanie a opuch.

Octenidine Klosterfrau je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku od 12 rokov si majú nechať pomaly rozpustiť jednu tvrdú pastilku v ústach každé 2 až 3 hodiny. Maximálna denná dávka je 6 tvrdých pastiliek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Octenidine Klosterfrau u detí vo veku 0 až 11 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Tvrdé pastilky na orálne použitie. Pastilka sa má v ústach aktívne a nepretržite cmúľať. Počas cmúľania sa má v ústach prevaľovať, kým sa úplne nerozpustí.

Bez odporúčania lekára sa Octenidine Klosterfrau nemá používať dlhšie ako 4 dni.

Je potrebné vziať do úvahy, že nežiaduce účinky je možné obmedziť používaním najmenej účinnej dávky čo najkratšiu dobu, ktorá je potrebná na zvládnutie symptómov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak symptómy pretrvávajú dlhšie ako 4 dni, odporúča sa prehodnotiť diagnostiku a liečbu.

Len na krátkodobé použitie.

Tento liek sa nemá používať dlhšie ako 4 dni, pretože ide o novú liekovú formu a indikáciu a k dispozícii nie sú žiadne ďalšie skúsenosti.

Octenidine Klosterfrau obsahuje 2,57 g izomaltu (E 953) ako náhrady cukru v každej tvrdej pastilke. Kalorická hodnota je 2,3 kcal/g izomaltu. Izomalt môže mať mierny laxatívny účinok. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je dostupné len obmedzené množstvo údajov o použití oktenidínium-dihydrochloridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z dôvodu neúplných informácií nie je možné celkom vylúčiť riziká pre plod. Používanie lieku Octenidine Klosterfrau sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní oktenidínium-dihydrochloridu do ľudského mlieka.

Riziko u dojčeného dieťaťa sa nedá vylúčiť.

Octenidine Klosterfrau sa nemá používať v období dojčenia.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedený zoznam obsahuje podrobnosti o nežiaducich účinkoch lieku s frekvenciou založenou na údajoch z klinických štúdií bez ohľadu na kauzalitu, do ktorých bolo zaradených 344 pacientov (301 dospelých, 43 dospievajúcich), ktorí dostávali odporúčané dávky lieku Octenidine Klosterfrau maximálne 4 dni.

V zozname sú zahrnuté aj ďalšie nežiaduce účinky hlásené po uvedení lieku na trh.

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),

neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému:

neznáme: alergické reakcie

Poruchy nervového systému:

časté: dysgeuzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

menej časté: bolesť brucha, hnačka, nauzea, sucho v ústach, vracanie, dyspepsia, diskomfort v epigastriu

neznáme: podráždenie ústnej a žalúdočnej sliznice, zmena farby jazyka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania.

Vo veľmi nepravdepodobnom prípade predávkovania sa môžu popisované nežiaduce účinky zintenzívniť. V takom prípade sa odporúča symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: respiračný systém/laryngologiká/antiseptiká, ATC kód: R02AA21.

Mechanizmus účinku

Oktenidínium-dihydrochlorid je aktívna kationová zlúčenina a vďaka svojim dvom kationovým centrárom vykazuje výrazné povrchovo aktívne vlastnosti. Reaguje s bunkovou stenou a zložkami membrány mikrobiálnej bunky, čo vedie k narušeniu bunkovej funkcie.

O oktenidínium-dihydrochloride je známe, že vykazuje antiseptickú aktivitu proti baktériám, obaleným vírusom a plesniam. Liečivo je účinné proti patogénom infikujúcim sliznicu ústnej dutiny a hltana. K najbežnejším patogénom spôsobujúcim faryngitídu patria grampozitívne a gramnegatívne baktérie, ako sú stafylokoky, pneumokoky, *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Patria sem aj patogénne huby a kvasinky, najmä *Candida albicans*.

Antibakteriálny a antimykotický účinok lieku Octenidine Klosterfrau bol potvrdený *in vitro*:

kmeň	doba kontaktu	koncentrácia testovaného lieku (0,1 % oktenidínové tvrdé pastilky)	redukčný faktor (log)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 min	80 %	7,89
	1 min	40 %	4,41
<i>Enterococcus hirae</i>	1 min	80 %	7,41
	1 min	40 %	5,67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 min	80 %	6,00
	1 min	40 %	4,91
<i>Candida albicans</i>	5 min	80 %	4,08
	15 min	80 %	6,20

Podmienka pre všetky testy: 0,3 % ovčích erytrocytov, 0,3 % albumínu; testovacie kritériá: *in vitro* štandardné metódy Nemeckej spoločnosti pre hygienu a mikrobiológiu (German Society of Hygiene and Microbiology, DGHM) na testovanie účinnosti chemických dezinfekčných prostriedkov

Virucidná účinnosť proti obaleným vírusom bola potvrdená pomocou *in vitro* testov s vírusom bovinnej vírusovej hnačky (bovine viral diarrhoea virus, BVDV) a vírusom vakcinie (Vaccinia virus, VV). Podľa oficiálnych odporúčaní nemeckého Inštitútu Roberta Kocha (RKI) sú tieto vírusy náhradnými modelmi a výsledky testov sú použiteľné pre všetky obalené vírusy. Výsledok ukazuje

zníženie množstva vírusov o ≥ 4 log (testovacie vírusy CCL-81 a CCLV RIE 11, v uvedenom poradí) (čisté podmienky, podľa usmernení RKI z roku 2008) po inkubačnej dobe 3 minúty pri izbovej teplote a koncentrácii 80 %. V testoch pri špinavých podmienkach s BVDV a VV bolo po inkubačnej dobe 5 minút pri izbovej teplote a koncentrácii 80 % preukázané zníženie množstva vírusov približne o 3,85 log (testovacie vírusy CCL-81 a CCLV RIE 11).

Oktenidínium-dihydrochlorid je účinný v *in vitro* suspenznom teste na meticilín rezistentný *Staphylococcus aureus* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*). U 36 pacientov, u ktorých sa uskutočnil skríning na pozitivitu *MRSA*, sa lieky na báze oktenidínu použili v jednom alebo dvoch 7-dňových cykloch. Úplná dekontaminácia sa dosiahla u 24 pacientov (67 %). Opakované päťdňové cykly každodenného lokálneho podávania oktenidínium-dihydrochloridu ukázali 76 % zníženie získania *MRSA*.

Ako neprchavá zlúčenina, ktorá sa neabsorbuje cez kožu ani prechodný epitel, vyvíja oktenidínium-dihydrochlorid pretrvávajúci účinok na kožu alebo sliznicu, ktorý sa dá zistiť aj po niekoľkých hodinách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Antibakteriálny potenciál oktenidínových tvrdých pastiliek *in vivo* sa hodnotil a kvantifikoval v štúdiu s 24 zdravými dobrovoľníkmi. To sa dosiahlo meraním počtu jednotiek tvoriacich kolónie (*Colony Forming Units*, *CFU*) vo vzorke steru z ústnej sliznice, ktorá sa odobrala bezprostredne pred expozíciou a 1 minútu po skončení expozície oktenidínu, v porovnaní s počtami *CFU* pozorovanými pred expozíciou a po expozícii placebu ako primárny cieľ. Sekundárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnať rozdiel počtu baktérií pri meraniach 30 minút po expozícii u každej osoby.

Pri porovnaní relatívnych rozdielov oproti východiskovým hodnotám 1 minútu po expozícii bolo po expozícii oktenidínu (rel Δ 1 oktenidínu, 40,59 %) pozorované vyššie zníženie absolútneho počtu baktérií než po expozícii placebu (rel Δ 1 placeba, 19,32 %).

Čo sa týka sekundárneho kritéria (30 minút po expozícii), expozícia oktenidínu vykazovala zníženie (rel Δ 30 oktenidínu, 4,72 %) počtu *CFU*, zatiaľ čo po expozícii placebu sa zistil nárast (rel Δ 30 placeba, 44,93 %).

Bolo by možné jednoznačne preukázať, že po expozícii oktenidínovým tvrdým pastilkám dochádza u zdravých dobrovoľníkov k vyššiemu zníženiu počtu baktérií v porovnaní s placebom.

Účinnosť a bezpečnosť oktenidínových tvrdých pastiliek pri liečbe akútnej bolesti hrdla sa hodnotila v randomizovanej, multicentrickej, paralelnej skupine, dvojito zaslepenej, placebom a aktívne kontrolovanej klinickej štúdiu. Do tejto štúdie bolo zaradených spolu 740 pacientov, z toho 87 pacientov vo veku od 12 do 17 rokov.

Primárnymi cieľmi bolo preukázať štatisticky významnú prevahu u oktenidínových tvrdých pastiliek v porovnaní s placebom z hľadiska pomeru testovaných s odpoveďou na liečbu a preukázať neinferioritu oktenidínových tvrdých pastiliek v porovnaní s aktívnym komparátorom z hľadiska pomeru testovaných s odpoveďou na liečbu (hranica neinferiority na úrovni 15 %).

Odpoveď na liečbu bola definovaná ako skóre 4 alebo 5 na stupnici hodnotenia úľavy od bolesti (hodnotenie bolesti pacientom) pri 3. návšteve (3. alebo 4. deň štúdie) v kombinácii s celkovým skóre 0 alebo 1 na stupnici skóre tonzilo-faryngitídy (hodnotenie symptómov vyšetrujúcim lekárom) pri 3. návšteve (3. alebo 4. deň štúdie).

Miera odpovede na liečbu bola 57,0 % v skupine s oktenidínium-dihydrochloridom, 54,0 % v skupine s aktívnym komparátorom a 43,6 % v skupine s placebom. Rozdiel v pomere testovaných s odpoveďou na liečbu medzi Octenidine Klosterfrau a placebom bol 13,3 % (95 % interval spoľahlivosti: 4,6 %; 23,25 %). Rozdiel v pomere testovaných s odpoveďou na liečbu medzi Octenidine Klosterfrau a aktívnym komparátorom bol 3,0 % (95 % interval spoľahlivosti: -10,1 %; 14,67 %). Vo vekovej triede od 12 do 17 rokov bola miera odpovede na liečbu 48,8 % v skupine s oktenidínium-dihydrochloridom, 50,0 % v skupine s aktívnym komparátorom a 37,5 % v skupine s placebom. Primárne ciele boli dosiahnuté. Octenidine Klosterfrau bol bezpečný a dobre tolerovaný.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť oktenidínových tvrdých pastiliek u detí vo veku 0 až 11 rokov neboli doteraz stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike pri perorálnom použití oktenidínium-dihydrochloridu u ľudí. Na základe predklinických štúdií sa predpokladá, že liečivo vykazuje minimálnu systémovú absorpciu v gastrointestinálnom trakte.

Perorálne podávaný oktenidínium-dihydrochlorid značený rádioaktívnym ^{14}C sa absorboval iba vo veľmi malých množstvách (0 – 6 %) cez sliznice gastrointestinálneho traktu u myši, potkanov a psov. U hlodavcov a psov sa táto látka vylučuje takmer úplne (93 %) stolicou do 8 až 72 hodín, pričom v moči sa v každom prípade nachádzajú iba stopy (< 1 %). U myši sa zistilo, že lokálne aplikované množstvá oktenidínium-dihydrochloridu sa neabsorbovali počas 24-hodinovej doby kontaktu pod okluzívnym obvazom. Na základe štúdií *in vitro* je možné vylúčiť prechod oktenidínium-dihydrochloridu cez placentu.

Oktenidínium-dihydrochlorid sa neabsorboval cez sliznicu vagíny (králik) ani cez rany (ľudia, potkany).

Distribúcia, metabolizmus a eliminácia neboli u ľudí hodnotené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje zo štúdií akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní, ako aj zo štúdií reprodukčnej toxikológie, genotoxicity a karcinogenity s oktenidínom neodhalili pri plánovaných terapeutických dávkach žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Oktenidínium-dihydrochlorid sa testoval v štúdiách toxicity s jednou dávkou (non-SLP štúdie), v dávkach až do 3 160 mg/kg perorálne u potkanov a až do 800 mg/kg perorálne u králikov. Mortalita sa pozorovala pri 794 a 800 mg/kg, v uvedenom poradí, a účinky pozostávali hlavne z dyspnoe, ataxie, nečinnosti, zníženej pohybovej aktivity, výtoky z nosa, zmien stolice, anorexie, hyperémie dvanástnika a hyperémie a vredov žalúdka a podráždenia gastrointestinálneho traktu.

V 5-týždňovej štúdii, v ktorej boli potkanom podávané perorálne dávky 5, 10 a 20 ml/kg 0,1 % ústnej vody, sa dávka 10 ml/kg považovala za hodnotu NOAEL (koncentrácia bez pozorovaného účinku) na základe zmeny telesnej hmotnosti u samcov. V 12-mesačnej štúdii bola pozorovaná mortalita závislá od dávky u 4, 15 a 30 mŕtvych zvierat (z 56) v skupinách s dávkami 2, 8 a 32 mg/kg, v uvedenom poradí.

U psov, ktorým sa perorálne podávala dávka po dobu 5 týždňov, boli niektoré prípady (2 zo 6 zvierat) riedkej stolice pozorované pri nízkej (1 mg/kg) a strednej dávke (6 mg/kg), zatiaľ čo v skupine s vysokou dávkou (18 mg/kg) sa vracanie pozorovalo u 5 zo 6 zvierat a riedka stolica u 3 zo 6 zvierat. U kontrolných zvierat sa nepozorovali žiadne účinky, a preto nemožno vylúčiť účinok súvisiaci s liečbou. Pre túto štúdiu nebolo možné stanoviť NOAEL a za LOEL (koncentrácia vyvolávajúca nežiaduci účinok) sa považuje 1 mg/kg. V 12-mesačnej štúdii boli psom perorálne podávané dávky 2, 6 a 18 mg/kg. Príznaky pozorované v skupine s vysokou dávkou boli chudnutie, vracanie, slinenie a anorexia. V tejto skupine došlo k úhynu 1 samca a 4 samíc. Hodnota NOAEL bola stanovená na úrovni 6 mg/kg.

V mikronukleovom teste erytrocytov z kostnej drene cicavcov u samcov a samíc myši *in vivo* s jednorazovou perorálnou dávkou 32 mg/kg nevykazoval oktenidínium-dihydrochlorid genotoxickú aktivitu. Na základe údajov zo štúdií na zvieratách je možný karcinogénny potenciál nepreukázateľný. Pri klinickom použití vo forme pastilky v súlade s odporúčaniami v súhrne charakteristických vlastností lieku však možno karcinogénne riziko s dostatočnou istotou vylúčiť.

Štúdie zahŕňajúce pokusy na zvieratách s liečivom oktenidínium-dihydrochlorid nepreukázali žiadny dôkaz embryotoxických ani teratogénnych účinkov a nie sú k dispozícii žiadne kontrolované klinické štúdie vykonané u gravidných žien.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Oktenidínium-dihydrochlorid veľmi dlho pretrváva vo vodnom prostredí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

izomalt (E 953)

kyselina vínna

príchut' maskujúca horkosť (obsahuje propylénglykol, kávový extrakt a kyselinu 4-(2,2,3-trimetylcyklopentyl)butánovú)

silica anízovca

silica mäty piepornej

sukralóza (E 955)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z PVC/PVDC a hliníkovej fólie zabalený v kartónovej škatuľke.

Veľkosti balenia: 12, 16, 20 alebo 24 tvrdých pastiliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

M.C.M. Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH

Gereonsmühlengasse 1-11

50670 Kolín nad Rýnom

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

32/0187/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. septembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. februára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026