

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anginovag solución para pulverización bucal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene: 1,0 mg de decualinio cloruro, 0,6 mg de enoxolona, 0,6 mg de acetato de hidrocortisona, 4,0 mg de tirotricina y 1,0 mg de lidocaína clorhidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido: 93,33 mg de propilenglicol y 89,385% v/v de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización bucal.

Solución transparente, ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anginovag está indicado para el tratamiento local de infecciones bucofaringeas leves que cursan con dolor, inflamación y sin fiebre, en adultos y adolescentes mayores de 12 años (ver secciones 4.2 y 5.1).

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Dosis de inicio : 1-2 aplicaciones cada 2-3 horas.

Dosis de mantenimiento : 1 aplicación cada 6 horas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Anginovag solución para pulverización bucal en niños menores de 12 años.

Pacientes con insuficiencia renal

Este medicamento puede afectar en su eliminación en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis para estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, cuya función hepática es disminuida, se requerirá una individualización de la dosis para que se pueda metabolizar la hidrocortisona.

Forma de administración

Uso bucofaríngeo.

Instrucciones para la correcta administración del preparado:

Abrir bien la boca. Dirigir la boquilla inhaladora hacia la región afectada (garganta, boca, lengua, etc., según casos).

Presionar la parte superior de la cápsula de arriba a abajo hasta el tope, manteniendo el frasco en posición vertical.

El frasco se halla provisto de una válvula dosificadora: cada presión hasta el tope origina la salida regulada de medicamentos.

Desechar las primeras pulverizaciones si el envase es nuevo o no se ha utilizado durante varios días.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Anginovag está contraindicado en pacientes con lesiones graves de la mucosa bucal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso prolongado durante más de 10 días debido a la posibilidad de alteración de la flora microbiana bucal.

Debido a las bajas concentraciones en las que se encuentran los componentes de Anginovag y la posología recomendada no se prevé efectos adversos de los componentes debido a su exposición sistémica.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 93,33 mg de propilenglicol en cada ml.

Este medicamento contiene 89,385 % de etanol que se corresponde con una cantidad aproximada de 75 mg por aplicación.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas, epilepsia, daño cerebral y pacientes con alcoholismo.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene hidrocortisona acetato, que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se dispone de información o ésta es muy escasa.

Enoxolona

Existen referencias bibliográficas de estudios en animales, en los que la administración concomitante, vía tópica, de enoxolona e hidrocortisona potencia la acción de ésta última en la piel. No se ha podido determinar si potencia también su absorción sistémica y la toxicidad.

Decualinio cloruro

Debido a su baja biodisponibilidad, no se han realizado estudios de cloruro de decualinio para evaluar sus propiedades farmacocinéticas, su potencial para interacciones farmacológicas o su metabolismo y eliminación. Se espera que la biodisponibilidad del cloruro de decualinio sea baja en los humanos en base a la evidencia existente en animales y en la amplia experiencia en su uso clínico.

Acetato de hidrocortisona

El tratamiento concomitante con productos que contienen inhibidores CYP3A, incluyendo cobicistat, aumenta el riesgo de efectos secundarios sistémicos.

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones con medicamentos de administración sistémica se consideran mínimas debido a la posología y forma de administración de Anginovag.

Tirotricina

No utilizar con medicamentos que contengan clostridiopeptidasa o asociaciones, puesto que es inhibida por la acción antiséptica de la tirotricina.

Lidocaína clorhidrato

Las interacciones con lidocaína conocidas no son relevantes en la aplicación bucal de Anginovag, aunque debido a su contenido en el medicamento se tendrá en cuenta que:

- Los bloqueantes beta-adrenérgicos disminuyen el flujo sanguíneo hepático y por lo tanto la velocidad de metabolización de la lidocaína dando lugar a un mayor riesgo de toxicidad. La cimetidina puede inhibir el metabolismo hepático de la lidocaína dando lugar a un mayor riesgo de toxicidad.
- Puede producir sensibilidad cruzada con otros anestésicos locales tipo amida.
- antiarrítmicos de clase III como mexiletina, procainamida), debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas.

- Las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4 del citocromo P450 están implicadas en la formación del metabolito de lidocaína farmacológicamente activo MEGX, por lo cual, otros fármacos como fluvoxamina, eritromicina e itraconazol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lidocaína.
Evitar la administración simultánea de Anginovag con otros anestésicos tópicos.

Etanol

Este medicamento contiene 89,385% v/v de etanol en volumen final. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización en el embarazo y la lactancia.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de Anginovag en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Anginovag durante el embarazo.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna. Sin embargo, no hay estudios acerca de Anginovag en mujeres en la lactancia. Como el metabolismo de la lidocaína se produce de forma relativamente rápida y casi completamente en el hígado, a las dosis terapéuticas del producto se espera que sólo se excreten niveles muy bajos de lidocaína en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Anginovag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas con el uso de Anginovag o cualquiera de sus principios activos por separado.

Las reacciones adversas indicadas a continuación se clasifican usando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Algunas de las frecuencias de distintas reacciones adversas no pueden estimarse a partir de los datos disponibles (frecuencia desconocida).

Sistema de Clasificación por Órganos (MedDRA)	Términos MedDRA
Trastornos oculares	Raras: Visión borrosa

Trastornos del sistema inmunológico	No conocida: Hipersensibilidad, alergia (urticaria, eritema, exantema, inflamación, erupción, prurito, edema)
-------------------------------------	---

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Debido a la concentración en la que se encuentran los componentes, en caso de sobredosis, no se espera una exposición sistémica relevante que cause efectos adversos significativos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico Antibióticos. Código ATC: R02AB02

Los principios activos de este medicamento actúan complementando la acción antiséptica, antimicrobiana y antifúngica del decualinio cloruro, con la acción antibiótica bactericida de la tirotricina, la acción antiinflamatoria de la enoxolona y el acetato de hidrocortisona, y la acción anestésica local de la lidocaína clorhidrato.

El decualinio cloruro es un potente antiséptico dotado de actividad fungicida y bactericida frente a una gran cantidad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Inhibe a baja concentración, el desarrollo de casi todos los gérmenes patógenos causantes de las infecciones comunes bucofaríngeas. Elimina tanto la infección por gérmenes piógenos como por hongos o levaduras, frecuentes después de tratamientos con antibióticos. Su utilización repetida no crea cepas resistentes ni sensibilizaciones como ocurre con los antibióticos. Es atóxico de buena tolerancia local y activo en presencia de sangre, pus, exudados y frente a gérmenes antibiótico-resistentes. Varios estudios muestran que su mecanismo de acción está dirigido a la membrana citoplasmática donde decualinio cloruro causa su daño y en consecuencia la liberación de componentes celulares. Al penetrar rápidamente en el citoplasma, ejerce su efecto.

Su actividad antimicrobiana frente a las principales bacterias grampositivas, aeróbicos gramnegativos y hongos causantes de infecciones bucofaríngeas, se resumen en la tabla siguiente:

Germen	MIC (mccg/ml)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,2-64
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2-8
<i>Streptococcus agalctie</i>	2-64
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25-20
<i>Enterobacter spp</i>	3,1-400
<i>Candida albicans</i>	0,2-50
<i>Candida glabrata</i>	0,2-256

La enoxolona o ácido β -glicirretínico presenta propiedades antiinflamatorias, descongestivas y sedantes de la tos. Se utiliza localmente en preparaciones con multiingredientes para el tratamiento de trastornos inflamatorios bucofaríngeos no infecciosos.

El acetato de hidrocortisona es un corticosteroide con actividad antiinflamatoria. Se dirige inicialmente al receptor de glucocorticoide citoplasmático. Luego este receptor puede tomar dos vías. Puede regular la expresión de proteínas antiinflamatorias o inhibe la expresión de proteína proinflamatorias en el citosol (evitando la translocación de otros factores de transcripción del citosol al núcleo).

La tirotricina es un antibiótico producido por el crecimiento de *Bacillus brevis*. Su estructura química es la de un polipéptido. Está formada por un 20-30% de gramicidina y por un 70-80% de tirocidina. Es inadecuada para tratamiento sistémico.

Está demostrado que, in vitro, es activa frente a bacterias Gram-positivas, responsables de las infecciones bucofaríngeas, tales como *enterococcus faecalis*, *staphylococcus aureus*, *epidermis*, *haemolyticus* y *streptococcus agalactiae*, *pneumoniae* y *pyogenis*, entre otros. Se utiliza, tanto sola como en combinación con otros agentes antibacterianos, en el tratamiento local de infecciones de piel y boca.

La tirotricina se ha utilizado también contra infecciones por hongos, por ello es de especial utilidad en preparaciones tópica. Es activo frente a cepas de *candida albicans*, *glabrata*, *parapsilosis* y *tropicalis*, entre otras.

Los principales valores y Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) para gérmenes sensibles son los siguientes:

<u>Organismo</u>	<u>CMI [$\mu\text{g/ml}$]</u>
<i>Candida albicans</i>	4-16
<i>Candida glabrata</i>	6.4-9.1
<i>Candida parapsilosis</i>	4-32
<i>Candida tropicalis</i>	5.3-7.6
<i>Corynebact. Spec</i>	0.5-2
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.195-1.562
<i>Enterococcus faecium</i>	0.390
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.562-3.125
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	1.562-3.125
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	1-8
<i>Staphylococcus aureus MSSA</i>	1-8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.562-3.125
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1-4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.048-1.562
<i>Streptococcus mutans</i>	1.562
<i>Streptococcus oralis</i>	1.562
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.048-0.195
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.048-0.390
<i>Streptococcus sanguis</i>	0.390

La probabilidad de formación de resistencias es muy baja, tal como se ha confirmado comparando las CMI actuales con las del pasado, demostrando que no hay modificación en las susceptibilidades de los gérmenes investigados.

La lidocaína clorhidrato es un anestésico local de tipo amida. Actúa reduciendo de forma reversible la sensibilidad mediante la disminución en la generación y transmisión de impulsos nerviosos sensoriales en la zona aplicada. La despolarización de la membrana neuronal e intercambio iónico se inhiben de forma reversible. Proporciona un efecto anestésico mediante el bloqueo de la transmisión neuronal.

Anginovag contiene hidrocloreuro de lidocaína, un anestésico tópico muy eficaz que inmediatamente elimina el dolor después de la aplicación. La inflamación se elimina rápidamente por el acetato de hidrocortisona, un agente antiinflamatorio de acción rápida, muy eficaz en un corto período de tiempo. El otro agente, el ácido β -glicirretínico, un antiinflamatorio con menos potencia pero con acción prolongada de

protección sobre la mucosa, evitando la recurrencia inflamatoria. Finalmente, la tirotricina de los dos agentes antibacterianos y el cloruro de dequalino promueven la erradicación exitosa de la infección.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Decualinio cloruro: No se absorbe en la mucosa orofaríngea, por lo que su exposición sistémica es despreciable y no se dispone de más datos farmacocinéticos.

Tirotricina: Su actividad es meramente local, y debido a su baja solubilidad y su relativo alto peso molecular, no se detecta absorción sistémica cuando se aplica en mucosas. Por este motivo, la exposición sistémica es despreciable.

Acetato de hidrocortisona: De alta permeabilidad y baja solubilidad, como otros corticoesteroides, su grado de absorción aumenta en procesos inflamatorios locales. La absorción orofaríngea sigue el mismo patrón que la absorción gastrointestinal, se absorbe rápidamente, siendo la dosis que escapa del primer paso hepático muy alta y una biodisponibilidad elevada, siendo necesario únicamente un incremento del 6% de la dosis para igualar las concentraciones plasmáticas alcanzadas con una administración endovenosa.

Lidocaína: En condiciones normales, la lidocaína se absorbe pobremente a través de la piel y mucosas en humanos. Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, aunque debido a su alta biotransformación hepática, la concentración libre en plasma es muy baja y por debajo de las dosis consideradas tóxicas.

Enoxolona: Se absorbe muy lentamente en el tracto gastrointestinal después de una administración oral y debido a sus características fisicoquímicas, la absorción del ácido β -glicirrético ocurre por la mucosa oral por vías similares a las que se administran sistémicamente; Por lo tanto, se espera que la absorción sea similar a la absorción gastrointestinal. El principal sitio de absorción es el estómago debido a su acidez.

Distribución

Enoxolona. Se une a la albúmina plasmática y se satura rápidamente a altas concentraciones. Desde el intestino, se distribuye a plasma a través de la vena porta y de ahí al hígado. Después de la excreción biliar, los metabolitos entran en la luz intestinal directamente (Ploeger et al., 2000b).

Hidrocortisona: Se une a la globulina transportadora de corticosteroides en un 90% del total de la dosis. Únicamente entre el 5 y el 10% de hidrocortisona permanece libre y es activa biológicamente. La mayor parte de los glucocorticoides desaparecen rápidamente del plasma y son distribuidos al músculo, hígado, piel, intestinos y riñones. Su vida media de distribución oscila entre los 1,3 y 1,9 horas. Su vida media de eliminación es de 1,5 horas después de una administración endovenosa.

Lidocaina: Cruza la barrera hematoencefálica y la placenta por difusión pasiva.

Metabolismo

Enoxolona: Es metabolizada pre-sistémicamente después de una absorción oral. Es hidrolizada a monoglucoronido de glicirrizina en el hígado y metabolizada por la glucoronidasa. Los conjugados son excretados por vía biliar y depositados en la vesícula biliar hasta su eliminación intestinal.

Hidrocloruro de cortisona: se metaboliza fundamentalmente En el hígado donde es reducido, oxidado o hidrolizado y eliminado por la orina.

Lidocaína: Se metaboliza a través del sistema CYP P450 hepático.

Eliminación

Decualinio: se excreta en su totalidad por vía fecal

Enoxolona: se excreta por vía biliar y es eliminada posteriormente por las heces, principalmente en forma de metabolitos no activos; una pequeña parte es eliminada por la orina.

Hidrocloruro de cortisona y lidocaína: se excretan por vía renal

Linealidad

No se dispone de información sobre la linealidad de los principios activos contenidos en Anginovag.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos disponibles para los ingredientes activos de medicamento y los datos de los estudios realizados con la combinación, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos para algunos de los ingredientes activos del medicamento cuando se estudiaron a dosis o exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No se espera riesgo asociado al uso del medicamento considerando las dosis de los ingredientes activos y considerando la posología recomendada para las indicaciones autorizadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarina sódica, propilenglicol, esencia de piña y etanol 89,385% v/v.

6.2. Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco polietileno con válvula dosificadora.

El frasco contiene 20 ml de solución para pulverización bucal.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
(España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EN 37.453

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08/02/1962

Fecha de la última renovación: 01/02/2012.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>