

Fachinformation

Flurbiprofen Dexcel[®] 8,75 mg Lutschtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flurbiprofen Dexcel 8,75 mg Lutschtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Lutschtablette enthält 8,75 mg Flurbiprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Isomalt (Ph.Eur.):	2034 mg/Lutschtablette
Maltitol:	427,5 mg/Lutschtablette
Ponceau 4R (E124):	0,013 mg/Lutschtablette
Gelborange S (E110):	0,080 mg/Lutschtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lutschtablette.

Orange, runde Lutschtablette mit einem Durchmesser von 19 ± 1 mm mit Orangengeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flurbiprofen Dexcel ist indiziert zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von Halsentzündungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Bei Bedarf soll alle 3-6 Stunden eine Lutschtablette langsam gelutscht/im Mund zergehen gelassen werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 5 Lutschtabletten.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel nicht länger als 3 Tage lang anzuwenden.

Kinder und Jugendliche:

Nicht bei Kindern unter 12 Jahren anwenden.

Ältere Patienten:

Aufgrund der begrenzten Anzahl verfügbarer Studien kann keine allgemeine Dosierungsempfehlung gegeben werden, . Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung nötig. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Flurbiprofen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Flurbiprofen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur Anwendung in der Mundhöhle.

Um lokale Irritationen der Mundschleimhaut zu vermeiden, sollte Flurbiprofen Dexcel Lutschtabletten, wie alle Lutschtabletten, während des AuflöSENS im Mund bewegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Levomenthol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steriodalen Antiphlogistika schon einmal Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben (z.B. Asthma, Bronchospasmus, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria).
- Bestehende oder in der Vergangenheit aufgetretene rezidivierende, peptische Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr separate Episoden mit nachgewiesener Ulzeration) und intestinale Ulzeration.
- Anamnestisch bekannte gastrointestinale Blutung oder Perforation, schwere Kolitis, Blutungen oder hämatopoetische Störungen, die mit einer früheren NSAR-Therapie zusammenhängen.
- Letztes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe kardiovaskuläre und gastrointestinale Risiken weiter unten).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist mit einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen auf NSAR zu rechnen, insbesondere mit gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können.

Erkrankung der Atemwege:

Bei Patienten, die an Bronchialasthma oder einer Allergie leiden oder gelitten haben, kann ein Bronchospasmus ausgelöst werden. Flurbiprofen muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Andere NSAR:

Die Anwendung von Flurbiprofen zusammen mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

SLE (Systemischer Lupus erythematodes) und Mischkollagenosen:

Patienten mit SLE und Mischkollagenosen können ein erhöhtes Risiko für aseptische Meningitis haben (siehe Abschnitt 4.8). Allerdings wird dieser Effekt üblicherweise nicht in Zusammenhang mit der kurzzeitigen Anwendung von Arzneimitteln wie Flurbiprofen Lutschtabletten beobachtet.

Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems, der Niere und der Leber:

In Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde über das Auftreten von nephrotoxischen Ereignissen in verschiedenen Formen, einschließlich interstitieller Nephritis, nephrotischem Syndrom und Nierenversagen berichtet. Die Anwendung von NSAR kann zu einer dosisabhängigen Verringerung in der Prostaglandinbildung führen und könnte ein Nierenversagen auslösen. Das höchste Risiko besteht bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren-, Herz- und Leberfunktion, sowie bei Patienten unter Diuretika und älteren Patienten. Allerdings wird dieser Effekt üblicherweise nicht in Zusammenhang mit der kurzzeitig begrenzten Anwendung von Arzneimitteln wie Flurbiprofen Lutschtabletten beobachtet.

Die Nierenfunktion sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion überwacht werden, da das NSAR eine Verschlechterung verursachen kann.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion überwacht werden, da NSAR zu einer Verschlechterung führen können.

Vorsicht ist geboten, bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz ist vor Beginn der Behandlung Vorsicht geboten (Besprechung und Aufklärung mit dem Arzt oder Apotheker), da in Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie über Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme berichtet wurde.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und als Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist. Es stehen nicht genügend Daten zur Verfügung, um dieses Risiko für Flurbiprofen in einer maximalen Tagesdosis von 5 Lutschtabletten ausschließen zu können.

Wirkungen auf das Nervensystem:

Analgetika-induzierter Kopfschmerz: Bei längerer Analgetika-Einnahme oder Anwendung außerhalb der Empfehlungen können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen dieses Arzneimittels behandelt werden dürfen. Dem Patienten sollte geraten werden, in solchen Fällen einen Arzt aufzusuchen. Die NSAR-Behandlung ist zu unterbrechen.

Gastrointestinal-Trakt:

NSAR sollten bei Patienten mit anamnestisch bekannten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können (siehe Abschnitt 4.8).

Über gastrointestinale Blutungen, Ulzeration oder Perforation, die tödlich verlaufen können, wurde bei allen NSAR zu jedem Zeitpunkt der Behandlung mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder schwere gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese berichtet.

Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation erhöht sich mit steigenden NSAR-Dosen, bei Patienten

mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei Komplikationen wie Blutungen oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), sowie bei älteren Patienten; allerdings wird dieser Effekt üblicherweise nicht in Zusammenhang mit der kurzzeitig begrenzten Anwendung von Arzneimitteln wie Flurbiprofen Lutschtabletten beobachtet. Patienten mit anamnestisch bekannter gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten ihren Arzt über alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (speziell gastrointestinale Blutungen) informieren.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Begleitmedikation, die das Ulzerations- oder Blutungsrisiko erhöhen könnte, z.B. orale Corticosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Tritt bei Patienten unter Flurbiprofen eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auf, ist die Behandlung abzusetzen.

Haut:

In Zusammenhang mit der Einnahme von NSAR wurde in sehr seltenen Fällen über schwere, in einigen Fällen tödlich verlaufende Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei ersten Anzeichen eines Hautausschlags, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Flurbiprofen abgesetzt werden.

Infektionen:

Da in Einzelfällen eine Verschlimmerung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis), im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR beschrieben wurde, sollte der Patient unverzüglich einen Arzt aufsuchen, wenn während der Anwendung von Flurbiprofen Anzeichen einer bakteriellen Infektion auftreten oder sich verschlimmern. Es ist zu prüfen, ob die Einleitung einer antiinfektiven Therapie mit einem Antibiotikum angezeigt ist.

Verschlechtern sich die Symptome oder treten neue Symptome auf, sollte das Behandlungsschema überprüft werden.

Die Lutschtablette sollte während des Auflösens im Mund bewegt werden. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn es zu Reizungen der Mundschleimhaut kommt.

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen:

Dieses Arzneimittel enthält Isomalt (Ph.Eur.) und Maltitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Maltitol und Isomalt können eine leicht abführende Wirkung haben. Der Kalorienwert beträgt 2,3 kcal/g Maltitol und Isomalt.

Dieses Arzneimittel enthält die Azofarbstoffe Ponceau 4R (E124) und Gelborange S (E110). Ponceau 4R (E124) und Gelborange S (E110) können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Flurbiprofen mit folgenden Arzneimitteln sollte <u>vermieden</u> werden:	
Andere NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer	Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr NSAR ist zu vermeiden, weil dies mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (vor allem für gastrointestinale Ereignisse wie z.B. Ulzera oder Blutungen) einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure (niedrige Dosis)	Sofern der Arzt nicht die Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (maximal 75 mg täglich) empfohlen hat, da dies das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Flurbiprofen mit folgenden Arzneimitteln ist <u>Vorsicht geboten</u>:	
Antikoagulanzen	NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen, wie z.B. Warfarin, verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten)	NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen; sie können eine durch Cyclooxygenase-Hemmung hervorgerufene Nephrotoxizität, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, verstärken. (Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein.)
Alkohol	Kann das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen, erhöhen.
Herzglykoside	NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate verringern und die Plasmaglykosidspiegel erhöhen. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und, sofern nötig, eine Dosisanpassung vorzunehmen.
Ciclosporin	Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität.
Corticosteroide	Können das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.3).

Lithium	Kann die Serumkonzentrationen von Lithium erhöhen. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und die Dosis – falls erforderlich - anzupassen.
Methotrexat	Die Anwendung von NSAR 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann dessen Konzentration und dadurch seine toxische Wirkung erhöhen.
Mifepriston	Nach der Gabe von Mifepriston sollten 8 – 12 Tage keine NSAR angewendet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston herabsetzen können.
Orale Antidiabetika	Es wurde von Veränderungen des Blutzuckerspiegels berichtet (häufigere Kontrollen werden empfohlen).
Phenytoin	Erhöhte Phenytoinspiegel im Serum sind möglich. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und die Dosis – falls erforderlich - anzupassen.
Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Anwendung kann zu Hyperkaliämie führen (es wird empfohlen, die Serumkaliumspiegel zu kontrollieren).
Probenecid Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Flurbiprofen verzögern.
Chinolonantibiotika	Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle im Zusammenhang mit Chinolonantibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, können daher ein erhöhtes Risiko für Konvulsionen aufweisen.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Tacrolimus	Möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus.
Zidovudin	Erhöhtes Risiko für Hämatoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR mit Zidovudin.

Bis jetzt haben klinische Studien keine Wechselwirkung zwischen Flurbiprofen und Tolbutamid oder Antazida gezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöhte sich von weniger als 1% bis auf etwa 1,5%. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskuläre Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Flurbiprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Flurbiprofen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn Flurbiprofen während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Flurbiprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

In Studien begrenzten Umfangs erscheint Flurbiprofen in sehr geringen Konzentrationen in der Muttermilch und es ist unwahrscheinlich, dass es das gestillte Kind negativ beeinflusst. Dennoch wird, aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen von NSAR, auf gestillte Kinder die Anwendung von Flurbiprofen Dexcel bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, die die Cyclooxygenase/ Prostaglandin-Synthese hemmen, die weibliche Fertilität durch eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Nach der Anwendung von Flurbiprofen kann möglicherweise Schwindel als Nebenwirkung auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie von dieser Nebenwirkung betroffen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen auf NSAR wurden berichtet, die Folgendes umfassen können:

- Nicht-spezifische allergische Reaktionen und anaphylaktischer Schock
- Atemwegsreaktionen, wie z.B. Asthma, Verschlimmerung eines bestehenden Asthmas, Bronchospasmus und Dyspnoe
- Verschiedene Hautreaktionen, wie z.B. Juckreiz, Urtikaria, Angioödem und in selteneren Fällen exfoliative und bullöse Dermatosen (einschließlich epidermaler Nekrolyse und Erythema multiforme).

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und als Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (wie z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4.). Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Flurbiprofen Dexcel 8,75 mg Lutschtabletten ausschließen zu können.

Die folgende Liste von Nebenwirkungen bezieht sich auf Ereignisse, die bei kurzzeitiger Anwendung von Flurbiprofen in den für apothekenpflichtige Arzneimittel empfohlenen Dosen aufgetreten sind.

(Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Herzkrankungen:

Nicht bekannt: Ödeme, Hypertonie, Herzinsuffizienz

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie

Gelegentlich: Somnolenz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:

Häufig: Rachenreizung

Gelegentlich: Verschlimmerung von Asthma und Bronchospasmus, Dyspnoe, Giemen, oropharyngeale Blasenbildung, pharyngeale Hypästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhoe, Ulzeration der Mundschleimhaut, Übelkeit, Schmerzen im Mund, orale Parästhesie, oropharyngeale Schmerzen, orale Beschwerden (warmes oder brennendes Gefühl oder Kribbeln)

Gelegentlich: abdominale Distension, Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Glossodynie, Dysgeusie, orale Dysästhesie, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: diverse Hautausschläge, Pruritus

Nicht bekannt: schwere Hautreaktionen wie bullöse Reaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Fieber, Schmerzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-

4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei den meisten Patienten, die eine klinisch relevante Menge von NSAR eingenommen haben, beschränken sich die Symptome auf Übelkeit, Erbrechen, epigastrischen Schmerz und, in selteneren Fällen, Diarrhö. Tinnitus, Kopfschmerzen und gastrointestinale Blutungen können ebenfalls auftreten. Bei einer schwereren Vergiftung mit NSAR zeigen sich auch Toxizitätserscheinungen im Zentralnervensystem, die sich in Form von Benommenheit, gelegentlich Erregtheit, verschwommenes Sehen und Orientierungsstörung oder Koma äußern. Auch Konvulsionen können gelegentlich auftreten. Bei schweren Vergiftungen mit NSAR kann es zu metabolischer Azidose und einer Verlängerung der Prothrombinzeit/INR (International Normalized Ratio) kommen, was wahrscheinlich auf Wechselwirkungen mit den im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren zurückzuführen ist. Akutes Nierenversagen und Leberschäden können auftreten. Bei asthmatischen Patienten ist eine Exazerbation des Asthmas möglich.

Therapie:

Die Therapie einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Es ist darauf zu achten, dass die Atemwege frei sind. Die Herzfunktion sowie Vitalzeichen müssen bis zur Stabilisierung überwacht werden.

Die orale Gabe von Aktivkohle, die Durchführung einer Magenspülung oder - falls erforderlich - eine Korrektur der Serumelektrolyte, können als Behandlungsmaßnahmen in Betracht gezogen werden, wenn seit der Einnahme weniger als eine Stunde verstrichen ist oder eine potenziell toxische Dosis eingenommen wurde. Bei häufigen oder verlängerten Konvulsionen ist eine Behandlung mit intravenösem Diazepam oder Lorazepam durchzuführen. Bei Asthma sind Bronchodilatoren zu verabreichen. Ein spezifisches Antidot für Flurbiprofen existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hals- und Rachentherapeutika, andere Hals- und Rachentherapeutika.
ATC-Code: R02AX01.

Wirkmechanismus

Flurbiprofen ist ein NSAR/Propionsäurederivat, das seine Wirkung durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese entfaltet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Beim Menschen hat Flurbiprofen ausgeprägte analgetische, antipyretische und entzündungshemmende Eigenschaften. Zudem wurde gezeigt, dass eine Dosis von 8,75 mg Flurbiprofen gelöst in künstlichem Speichel die Prostaglandinsynthese in kultivierten humanen Atemwegszellen reduziert. Gemäß Studien, in denen der Vollbluttest angewendet wurde, ist Flurbiprofen ein gemischter COX-1/COX-2-Hemmer mit einer gewissen Selektivität für COX-1.

Präklinische Studien deuten darauf hin, dass das R(-)Enantiomer von Flurbiprofen und verwandten NSAR auf das zentrale Nervensystem wirken kann. Als Mechanismus wird eine Hemmung von induzierter COX-2 auf der Ebene des Rückenmarks angenommen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die lokale Anwendung einer Lutschtablette mit einer Einzeldosis von 8,75 mg Flurbiprofen führte nachweislich zur Linderung des Gesamtbeschwerdebildes einer Pharyngitis einschließlich Schwellungen und Entzündung der Rachenschleimhaut.

Signifikant reduziert (Unterschiede der Kleinstquadrat-Mittelwerte) wurden:

- Halsschmerzintensität:
ab 22 Minuten (-5,5 mm) bis zu 240 Minuten (-3,5 mm) mit einem Maximum bei 70 Minuten (-13,7 mm). Hierbei wurden Patienten mit Streptokokken- und nicht-Streptokokkeninfektion eingeschlossen.
- Schluckbeschwerden:
ab 20 Minuten (-6,7 mm) bis zu 240 Minuten (-3,5 mm) mit einem Maximum bei 110 Minuten (-13,9 mm) und
- Schwellungsgefühl:
ab 60 Minuten (-9,9 mm) bis zu 210 Minuten (-5,1 mm) mit einem Maximum bei 120 Minuten (-11,4 mm).

Die Wirksamkeit wiederholter Gaben über 24 Stunden gemessen mittels SPID (Sum of Pain Intensity Differences) haben eine Reduktion folgender Parameter gezeigt:

- Halsschmerzintensität: (-473,7 mm*h bis -529,1 mm*h)
- Schluckbeschwerden: (-458,4 mm*h bis -575,0 mm*h)
- Schwellung der Rachenschleimhaut: (-482,4 mm*h bis -549,9 mm*h)

Gezeigt wurde eine statistisch signifikante, größere Gesamtschmerzreduktion für alle drei Parameter bei jedem stündlichen Intervall über einen Zeitraum von 23 Stunden; sowie eine statistisch signifikante größere Halsschmerzlinderung zu jeder Stunde über einen Zeitraum von 6 Stunden. Auch die Wirksamkeit von Mehrfachdosen nach 24 Stunden und über einen Zeitraum von 3 Tagen wurde nachgewiesen.

Patienten, die wegen einer Streptokokkeninfektion unter Antibiotikatherapie standen, verzeichneten eine signifikant stärkere Halsschmerzlinderung durch 8,75 mg Flurbiprofen ab 7 Stunden nach Antibiotikagabe. Die schmerzlindernde Wirkung von 8,75 mg Flurbiprofen wurde durch die Gabe von Antibiotika zur Behandlung einer durch Streptokokken ausgelösten Pharyngitis nicht abgeschwächt.

Flurbiprofen 8,75 mg Lutschtabletten führten 2 Stunden nach der ersten Einnahme zu einer signifikanten Linderung einiger mit

Halsschmerzen assoziierten Symptome wie Husten (50% vs. 4%), Appetitverlust (84% vs 57 %) und Fieber (68% vs 29%), die zu Behandlungsbeginn vorlagen.

Die Lutschtablette zergeht innerhalb von 5-12 Minuten im Mund und erzeugt nach 2 Minuten einen beruhigenden und lindernden Schutzfilm auf der Rachenschleimhaut.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine speziellen Studien an Kindern durchgeführt. Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren haben an Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien mit Flurbiprofen 8,75 mg Lutschtabletten teilgenommen. Die geringe Fallzahl lässt allerdings keine statistisch gesicherten Rückschlüsse zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Lutschtabletten zergehen innerhalb von 5-12 Minuten. Flurbiprofen wird rasch resorbiert und kann im Blut nach 5 Minuten nachgewiesen werden; die maximale Plasmakonzentration wird 40-45 Minuten nach der Anwendung erreicht, bleibt aber auf einem mittleren niedrigen Spiegel von 1,4 µg/ml, was etwa 4,4-mal geringer ist als das einer 50 mg Tablettendosis.

Die Resorption von Flurbiprofen kann aus der Mundhöhle durch passive Diffusion erfolgen. Die Resorptionsrate ist abhängig von der Darreichungsform, wobei die Spitzenkonzentration schneller, aber in ähnlicher Größenordnung, als nach einer äquivalenten, geschluckten Dosis erreicht wird.

Verteilung

Flurbiprofen wird rasch im ganzen Körper verteilt und ist weitgehend an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation/Elimination

Flurbiprofen wird vorwiegend durch Hydroxylierung metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 bis 6 Stunden. Flurbiprofen wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (weniger als 0,05 µg/ml). Ca. 20-25% einer oralen Dosis Flurbiprofen werden unverändert ausgeschieden.

Ältere Patienten und Kinder und Jugendliche

Nach Einnahme von Flurbiprofen Tabletten wurde in den pharmakokinetischen Parametern zwischen älteren Teilnehmern und jungen Erwachsenen kein Unterschied festgestellt.

Bei Kindern unter 12 Jahren wurden nach Verabreichung von Flurbiprofen 8,75 mg keine pharmakokinetischen Daten erhoben, allerdings zeigen sowohl Flurbiprofen Sirup als auch der Zäpfchenformulierung hinsichtlich der pharmakokinetischen Parametern keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Außer den bereits in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 4.8 enthaltenen Informationen liegen keine weiteren relevanten präklinischen Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isomalt (Ph.Eur.), Maltitol, Ponceau 4R (E124), Gelborange S (E110), Acesulfam-Kalium(E950), Macrogol 300, Orangenaroma, natürlich, [enthält Limonen (50,0%-100%), Decanal (0,0%-10%), Citral, Citronellol (0,1%-1,0%)], Levomenthol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/Aluminium Blisterpackung in einem bedruckten Umkarton oder kindersichere PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 8,12,16, 20, 24 Lutschtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dexcel® Pharma GmbH
Carl-Zeiss-Straße 2
63755 Alzenau
Telefon: 06023 9480-0
Telefax: 06023 9480-50

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zulassungsnummer 2202629.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.09.2020

10. STAND DER INFORMATION

09/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig