

FACHINFORMATION

Flurbiprofen Dexcel® 8,75 mg/Dosis Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flurbiprofen Dexcel 8,75 mg/Dosis Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (3 Sprühstöße) enthält 8,75 mg Flurbiprofen.

1 Sprühstoß enthält 2,91 mg Flurbiprofen.

1 ml Spray zur Anwendung in der Mundhöhle enthält 17,16 mg Flurbiprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol (wasserfrei): 0,22 mg/Dosis

Betadex (E459): 9,58 mg/Dosis

Hydroxypropylbetadex (molare Substitution 0,62): 0,33 mg/Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung.

Klare, farblose Lösung mit Kirschgeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flurbiprofen Dexcel Spray ist indiziert zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von akuten Halsschmerzen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene ab 18 Jahren:

Bei Bedarf alle 3 bis 6 Stunden eine Dosis von 8,75 mg (3 Sprühstöße) im hinteren Rachenraum applizieren. Die maximale Tagesdosis (24 Stunden) beträgt 5 Dosen.

Beim Sprühen nicht einatmen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Flurbiprofen Dexcel Spray bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten kann keine allgemeine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da die aktuelle klinische Erfahrung für diese Patientengruppe begrenzt ist. Bei älteren Personen besteht ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Folgen von Nebenwirkungen.

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten Zeitraum zur Erlangung der Beschwerdefreiheit verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nur für die kurzzeitige Anwendung in der Mundhöhle.

Aktivieren Sie die Sprühpumpe vor der ersten Anwendung, indem Sie die Düse von sich weg richten und mindestens vier Mal sprühen bis ein feiner, gleichmäßiger Sprühnebel erzeugt wird. Die Pumpe ist dann vorbereitet und einsatzbereit.

Richten Sie die Düse zwischen jeder Dosis von sich weg und sprühen mindestens einmal, um sicher zu sein, dass ein feiner, gleichmäßiger Sprühnebel erzeugt wird. Achten Sie immer darauf, dass ein feiner, gleichmäßiger Sprühnebel entsteht, bevor Sie das Arzneimittel dosieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben (z.B. Asthma, Bronchospasmen, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria)
- Bestehende oder in der Vergangenheit aufgetretene rezidivierende, peptische Magengeschwüre/-blutungen (zwei oder mehr separate Episoden mit nachgewiesener Ulzeration) und Darmgeschwüre
- Vorgeschichte mit Magen-Darm-Blutungen oder -Perforation, schwerer Kolitis, Blutungs- oder Blutbildungsstörungen, die mit einer früheren Therapie mit NSAR zusammenhängen
- Drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maskierung von Symptomen zugrundeliegender Infektionen

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass systemische nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) die Symptome einer Infektion maskieren können, was zu einer verzögerten Initiierung einer angemessenen Behandlung führen und damit den Ausgang der Infektion verschlechtern kann. Dies wurde bei ambulant erworbener, bakterieller Lungenentzündung und bakteriellen Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Bei der Verabreichung von Flurbiprofen Dexcel 8,75 mg/Dosis Spray, während der Patient an Fieber oder Schmerzen aufgrund einer Infektion leidet, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen.

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.

Infektionen

Da in Einzelfällen eine Verschlimmerung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziitis) im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung systemischer NSAR beschrieben wurde, sollte der Patient unverzüglich den Arzt aufsuchen, wenn während der Therapie mit Flurbiprofen Spray Anzeichen einer Infektion auftreten oder sich verschlimmern. Es ist zu prüfen, ob die Einleitung einer anti-infektiösen, antibiotischen Therapie angezeigt ist.

Bei einer eitrigen bakteriellen Pharyngitis/Tonsillitis sollte der Patient einen Arzt konsultieren, da die Behandlung erneut bewertet werden muss.

Flurbiprofen Dexcel Spray sollte nicht länger als 3 Tage angewendet werden.

Sollten sich die Symptome während der Behandlung verschlechtern oder sich neue Symptome entwickeln, sollte die Behandlung überprüft werden.

Wenn es zu Reizungen der Mundschleimhaut kommt, sollte die Behandlung mit Flurbiprofen beendet werden.

Ältere Personen

Bei älteren Personen ist mit einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen auf NSAR zu rechnen, insbesondere Magen-Darm-Blutung und –Perforation, die tödlich verlaufen können.

Atemwege

Ein Bronchospasmus kann bei Patienten ausgelöst werden, die an Bronchialasthma oder einer Allergie leiden oder litten. Flurbiprofen Spray sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Andere NSAR

Die Anwendung von Flurbiprofen Spray zusammen mit NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenose

Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenose können ein erhöhtes Risiko für aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.8) aufweisen; allerdings ist dieser Effekt üblicherweise nicht in Zusammenhang mit der kurzzeitig begrenzten Anwendung von Arzneimitteln wie Flurbiprofen Spray nachgewiesen.

Schädigung des kardiovaskulären Systems, der Nieren und der Leber

Bei der Anwendung von NSAR wurde über das Auftreten von nephrotoxischen Ereignissen in verschiedenen Formen, einschließlich interstitieller Nephritis, nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz, berichtet. Die Anwendung eines NSAR kann zu einer dosisabhängigen Verringerung in der Prostaglandinbildung führen und eine Niereninsuffizienz auslösen. Das größte Risiko für diese Vorfälle haben Patienten mit beeinträchtigter Nieren-, Herz- und Leberfunktion, Patienten, die Diuretika anwenden und ältere Patienten. Allerdings ist dieser Effekt üblicherweise in Zusammenhang mit der kurzzeitig begrenzten Anwendung von Arzneimitteln wie Flurbiprofen Spray nicht beobachtet worden.

Leber

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte mit Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten (Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker), da in Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie über Wasseransammlung, Bluthochdruck und Ödembildung berichtet wurde.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es stehen nicht genügend Daten zur Verfügung, um für Flurbiprofen bei einer Tagesdosis von max. 5 Dosen à 8,75 mg (3 Sprühstöße pro Dosis) dieses Risiko ausschließen zu können.

Wirkungen auf das Nervensystem

Analgetika-induzierte Kopfschmerzen - Bei länger anhaltendem oder nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika kann es zu Kopfschmerzen kommen, die nicht mit erhöhten Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Magen-Darm-Trakt

NSAR sollten bei Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen in der Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können (siehe Abschnitt 4.8). Magen-Darm-Blutungen, Ulzeration oder Perforation, die möglicherweise tödlich verlaufen können, wurden bei allen NSAR zu jedem Zeitpunkt der Behandlung berichtet, mit oder ohne vorherigen Warnsymptomen oder schweren Magen-Darm-Ereignissen in der Vorgeschichte.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzeration oder Perforation ist höher 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 Spray beobachtet. Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Vorgeschichte, insbesondere ältere Patienten, sollten ihrem Arzt alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (insbesondere Magen-Darm-Blutungen) melden.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko von Ulzeration oder Blutungen erhöhen könnten, z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Treten bei Patienten während der Behandlung mit Flurbiprofen Magen-Darm-Blutungen oder Ulzeration auf, ist die Behandlung abzusetzen.

Wenn Anzeichen von Gastritis auftreten, sollte die Anwendung von Flurbiprofen unterbrochen werden.

Hämatologische Effekte

Flurbiprofen kann wie andere NSAR die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Flurbiprofen Spray sollte bei Patienten mit einem Potenzial für abnormale Blutungen mit Vorsicht eingesetzt werden.

Haut

Im Zusammenhang mit der Einnahme von NSAR wurde in sehr seltenen Fällen von schweren Hautreaktionen, einige mit tödlichem Verlauf, einschließlich Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8.). Bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen von Überempfindlichkeit sollte Flurbiprofen Spray abgesetzt werden.

Flurbiprofen Dexcel Spray enthält Alkohol.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen).

Flurbiprofen Dexcel Spray enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiervolumen, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer	Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr NSAR ist zu vermeiden, weil dies mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen einhergehen kann (vor allem gastrointestinale Ereignisse, wie z.B. Geschwüre oder Blutungen) (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure (niedrige Dosis)	Sofern der Arzt nicht die Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (maximal 75 mg täglich) verordnet 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</u> geboten:	
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 abschwächen. Andere Antihypertensiva können das Risiko einer durch Cyclooxygenase-Hemmung hervorgerufenen Nephrotoxizität erhöhen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
Alkohol	Kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen, insbesondere von Blutungen im Magen-Darm-Trakt.

Herzglykoside	NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verringern und die Plasmaglykosidspiegel erhöhen. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und, sofern nötig, eine Dosisanpassung vorzunehmen.
Ciclosporin	Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität.
Kortikosteroide	Erhöhtes Risiko für Ulzeration und Blutungen im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 4.4).
Lithium	Kann die Serumglykosidspiegel erhöhen. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und, sofern nötig, eine Dosisanpassung vorzunehmen.
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 Anwendung von Mifepriston sollten für 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 Kontrolle wird empfohlen).
Phenytoin	Es sind erhöhte Phenytoinserumspiegel möglich. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und, sofern nötig, eine Dosisanpassung vorzunehmen.
Kaliumsparende Diuretika	Eine gleichzeitige Anwendung kann zu Hyperkaliämie führen.
Probenecid /Sulfinpyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Flurbiprofen verzögern.
Chinolon-Antibiotika	Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle in Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, können ein erhöhtes Krampfanfallrisiko aufweisen.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Ulzerationen oder -Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Tacrolimus	Möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Verabreichung von NSAR mit Tacrolimus.
Zidovudin	Erhöhtes Risiko für Hämatoxizität bei der Verabreichung von NSAR mit Zidovudin.

Bis jetzt haben klinische Studien keine Interaktionen zwischen Flurbiprofen und Tolbutamid oder Antacida gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Keine zusätzlichen Informationen verfügbar.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Flurbiprofen Dexcel Spray in der Schwangerschaft vor. Auch wenn die systemische Exposition im Vergleich zur oralen Verabreichung geringer ist, ist nicht bekannt, ob die systemische Exposition mit Flurbiprofen Dexcel Spray, die nach topischer Verabreichung erreicht wird, für einen Embryo/Fötus schädlich sein kann.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Flurbiprofen Dexcel Spray nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig. Bei Anwendung muss die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann die systemische Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern, einschließlich Flurbiprofen Dexcel Spray, zu einer kardiopulmonalen und renalen Toxizität beim Fötus führen. Am Ende der Schwangerschaft kann es zu einer verlängerten Blutungszeit bei Mutter und Kind kommen, und die Wehen können sich verzögern.

Daher ist Flurbiprofen Dexcel Spray während des letzten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale 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 kardiovaskulärer Missbildungen 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 bei Tieren, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, berichtet.

–

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 nachteiliger Wirkungen von NSAR auf gestillte Kinder, die Anwendung von Flurbiprofen Spray bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese hemmen, die weibliche Fertilität über 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. Schwindel, Benommenheit und Sehstörungen sind mögliche Nebenwirkungen nach der Anwendung von NSAR. Wenn ein Patient davon betroffen ist, sollte er nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen auf NSAR wurden berichtet, die Folgendes umfassen können:

- a) nicht-spezifische allergische Reaktionen und Anaphylaxie
- b) Atemwegsreaktionen wie Asthma, Verschlimmerung eines bestehenden Asthmas, Bronchospasmen, Dyspnoe
- c) verschiedene Hautreaktionen wie Pruritus, 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. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Flurbiprofen Spray zur Anwendung in der Mundhöhle auszuschließen.

Die folgende Liste von Nebenwirkungen bezieht sich auf Wirkungen, 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: Insomnia

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie

Gelegentlich: Somnolenz

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Ödeme, Hypertonie, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Ödeme, Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Rachenreizung

Gelegentlich: Verschlimmerung von Asthma und Bronchospasmen, Dyspnoe, erschwertes Ein- und/oder Ausatmen, oropharyngeale Blasenbildung, pharyngeale Hypoästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Übelkeit, Schmerzen im Mund, orale Parästhesie, oropharyngeale Schmerzen, unangenehmes Gefühl im Mund (warmes oder brennendes Gefühl oder Kribbeln)

Gelegentlich: abdominale Distension, Abdominalschmerzen, Verstopfung, 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-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei den meisten Patienten, die klinisch bedeutsame Mengen von NSAR eingenommen haben, beschränkten sich die Symptome auf Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen oder, in selteneren Fällen, Diarrhö. Tinnitus, Kopfschmerzen und Magen-Darm-Blutungen können ebenfalls auftreten. Bei einer schwereren Vergiftung mit NSAR zeigten sich auch Toxizitätserscheinungen im Zentralnervensystem, die sich in Form von Benommenheit, gelegentlich Erregtheit, Sehstörungen und Desorientiertheit oder Koma äußern. Auch Krampfanfälle können gelegentlich auftreten. Bei schweren Vergiftungen mit NSAR kann es zu Stoffwechselazidose und einer Verlängerung der Prothrombinzeit/INR kommen, was wahrscheinlich auf Wechselwirkungen mit den im Blut

zirkulierenden Gerinnungsfaktoren zurückzuführen ist. Akute Niereninsuffizienz und Leberschäden können auftreten. Bei Asthmatikern ist eine Verschlimmerung 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 oder die Durchführung einer Magenspülung und, wenn nötig, eine Korrektur der Serumelektrolyte können als Behandlungsmaßnahmen in Betracht gezogen werden, sollte der Patient innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme einer potenziell toxischen Dosis vorstellig werden. Bei häufigen oder verlängerten Krampfanfällen 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.

Flurbiprofen ist ein NSAR/Propionsäurederivat, das seine Wirksamkeit durch Hemmung der Prostaglandinsynthese entfaltet. Beim Menschen hat Flurbiprofen ausgeprägte analgetische, antipyretische und entzündungshemmende Eigenschaften. Eine Dosis von 8,75 mg, aufgelöst in künstlichem Speichel, konnte nachweislich die Prostaglandinsynthese in Zellkulturen des menschlichen Respirationstrakts reduzieren. Gemäß Studien, die mit dem „Vollblut-Test“ durchgeführt wurden, ist Flurbiprofen ein gemischter COX-1/COX-2-Inhibitor 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.

Eine Einzeldosis von 8,75 mg Flurbiprofen, bestehend aus 3 lokal im Rachenraum angewandten Sprühstößen, führte nachweislich zu einer Linderung von Halsschmerzen einschließlich Reduktion der Schwellung und Entzündung der Rachenschleimhaut, was sich durch eine signifikante Veränderung des Gesamtbeschwerdebildes beim Wechsel (gemessen mit AUC) von der Ausgangslage (mittlere Differenz (Standardabweichung)) zu aktiver Behandlung vs. Placebo folgendermaßen dargestellt hat:

- 0 – 2 Stunden: -1,82 (1,35) vs. -1,13 (1,14)
- 0 – 3 Stunden: -2,01 (1,405) vs. -1,31 (1,233)
- 0 – 6 Stunden: -2,14 (1,551) vs. -1,5 (1,385)

Signifikante Unterschiede in der AUC gegenüber der Ausgangslage wurden ebenfalls festgestellt für den Zeitraum von 0 bis 6 Stunden nach Anwendung, verglichen mit Placebo, für weitere Wirksamkeitsparameter bei Halsschmerzen, wie:

- Schmerzintensität: -22,50 (17,894) vs. -15,64 (16,413)
- Schluckbeschwerden: -22,50 (18,260) vs. -16,01 (15,451)
- Schwellung der Rachenschleimhaut: -20,97 (18,897) vs. -13,80 (15,565) und
- Linderung von Halsschmerzen: 3,24 (1,456) vs. 2,47 (1,248)

Die Veränderungen gegenüber der Ausgangslage zeigten bei den einzelnen Beobachtungszeiträumen eine signifikante Linderung der verschiedenen Beschwerden bei Halsschmerzen ab 5 Minuten nach Anwendung, die für bis zu 6 Stunden anhält.

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

Die Mehrfachwirksamkeit wiederholter Gaben über einen Behandlungszeitraum von 3 Tagen wurde ebenfalls gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Mit Flurbiprofen Dexcel Spray wurden keine Studien an Kindern durchgeführt. Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren haben an Studien mit Flurbiprofen Lutschtabletten mit ebenfalls 8,75 mg Wirkstoff teilgenommen. Deren geringe Zahl lässt allerdings keine statistisch gesicherten Rückschlüsse zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eine Einzeldosis von 8,75 mg Flurbiprofen wird in Form von drei Sprühstößen direkt in den Rachenraum verabreicht und das Flurbiprofen wird schnell resorbiert. Im Blut kann es nach 2 bis 5 Minuten nachgewiesen werden; die maximale Plasmakonzentration ist 30 Minuten nach der Anwendung erreicht, bleibt aber auf einem mittleren niedrigen Niveau von 1,6 µg/ml, was etwa 4-mal geringer ist als das einer 50 mg Tablettendosis. Flurbiprofen Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist gegenüber Flurbiprofen 8,75 mg Lutschtabletten bioäquivalent. 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

Flurbiprofen wird vor allem durch Hydroxylierung metabolisiert.

Elimination

Flurbiprofen wird über die Nieren ausgeschieden. Es hat eine Eliminationshalbwertszeit von 3 bis 6 Stunden. Flurbiprofen wird in sehr geringen Mengen über die Muttermilch ausgeschieden (weniger als 0,05 µg/ml). Ca. 20 – 25 % einer oralen Dosis Flurbiprofen werden unverändert ausgeschieden.

Besondere Gruppen

Nach oraler Verabreichung von Flurbiprofen Tabletten wurde in den pharmakokinetischen Parametern zwischen älteren und jungen, erwachsenen Freiwilligen kein Unterschied berichtet. Bei Kindern unter 12 Jahren wurden keine pharmakokinetischen Daten nach der Verabreichung von Flurbiprofen 8,75 mg erhoben, allerdings zeigen sowohl die Verabreichung von Flurbiprofen Sirup als auch der Zäpfchenformulierung bei den pharmakokinetischen Parametern keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine relevanten präklinischen Daten zusätzlich zu den Informationen, die bereits in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 4.8 aufgeführt sind, verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Betadex (E459)
Hydroxypropylbetadex (molare Substitution 0,62)
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat
Citronensäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid
Saccharin-Natrium (Ph.Eur.) (E954)
Kirsch-Aroma [enthält Geschmacksstoff(e), geschmacksgebende Zubereitung(en), Ethanol (wasserfrei),
Glycerintriacetat (E1518), Propylenglycol (E1520), Ascorbinsäure (E300), Di-alpha Tocopherol (E307) und
Gereinigtes Wasser]

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit 15 ml Inhalt und einer Pumpeinheit. Die Pumpe besteht aus Polypropylen und Polyethylen.

Jede Flasche enthält 15 ml Lösung, was 88 Sprühstößen entspricht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203906.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig