

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orofar Ultra, 8,75 mg, pastylki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pastylka twarda zawiera 8,75 mg flurbiprofenu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Izomalt (E953): 2047 mg/pastylkę twardą

Maltitol ciekły (E965): 682,33 mg/pastylkę twardą

Aromat pomarańczowy (zawierający cytral, cytronelol, geraniol i linalol): 12 mg/pastylkę twardą

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Pastylka twarda

Pastylka o barwie białej do bladożółtej, okrągła, płasko ścięta, o pomarańczowym smaku, o grubości od 7,0 do 8,0 mm i średnicy od 18,0 do 19,0 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Orofar Ultra, 8,75 mg pastylki twarde, jest wskazany w krótkotrwałym łagodzeniu objawów stanu zapalnego gardła u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Najniższa skuteczna dawka powinna być stosowana przez najkrótszy czas niezbędny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

##### *Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat*

Jedna pastylka co 3 do 6 godzin w zależności od potrzeb. Maksymalnie 5 pastylek w ciągu 24 godzin. Produkt należy stosować przez maksymalnie trzy dni.

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt nie jest wskazany dla dzieci w wieku poniżej 12 lat.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Ze względu na ograniczone badania kliniczne, nie można zalecić dawki ogólnej. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmniejszenie dawki nie jest wymagane. Flurbiprofen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zmniejszenie dawki nie jest wymagane. Flurbiprofen jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Wyłącznie do krótkotrwałego stosowania na śluzówkę jamy ustnej.

Pastyłki rozpuszczają się/rozpadają powoli podczas ssania.

Jak w przypadku wszystkich pastylek, produkt leczniczy Orofar Ultra 8,75 mg, pastylki twarde, należy przemieszczać w jamie ustnej w celu uniknięcia miejscowych podrażnień.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. astma, skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) w odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka/krwotok w wywiadzie (dwa lub więcej odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia) i owrzodzenie jelit.
- Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, ciężkie zapalenie jelita grubego, zaburzenia krwotoczne lub dotyczące wytwarzania krwi, związane z wcześniejszym leczeniem przy użyciu NLPZ.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność serca, nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz wpływ na układ pokarmowy i układ sercowo-naczyniowy poniżej).

Leczenie należy poddać ponownej ocenie, jeśli objawy nasilą się lub wystąpią nowe objawy. Pastyłkę należy przesuwając wewnątrz jamy ustnej w miarę jej rozpuszczania. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia podrażnienia jamy ustnej.

### Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane po podaniu NLPZ, w szczególności krwawienie z przewodu pokarmowego lub jego perforacja, co może prowadzić do zgonu.

### Zaburzenia układu oddechowego

U osób chorujących na astmę oskrzelową lub chorobę alergiczną albo z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną w wywiadzie, może dojść do skurczu oskrzeli. Należy zachować ostrożność podczas stosowania flurbiprofenu u tych pacjentów.

### Inne NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania flurbiprofenu z innymi NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

### Toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus – SLE) i mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej może występować zwiększone ryzyko rozwoju aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8). Jednak działanie to zazwyczaj nie występuje podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia

produktów takich jak flurbiprofen, pastylki twarde.

#### Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, nerek i wątroby

Istnieją doniesienia, że NLPZ powodują nefrotoksyczność w różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek. Stosowanie NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i przyspieszyć rozwój niewydolności nerek. Pacjenci o najwyższym ryzyku wystąpienia takich powikłań to osoby z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, pacjenci stosujący leki moczopędne oraz osoby w podeszłym wieku, jednak działania te zazwyczaj nie występują podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia produktów takich jak flurbiprofen, pastylki twarde.

Należy monitorować czynność nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ czynność nerek może ulec pogorszeniu po zastosowaniu NLPZ.

#### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i mózgowo-naczyniowy

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca, zaleca się zachowanie ostrożności (konsultacje z lekarzem lub farmaceutą) przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszane były zatrzymanie płynów, nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu). Nie ma wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla flurbiprofenu podczas stosowania produktu w maksymalnej dobowej dawce 5 pastylek.

Pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni stosować flurbiprofen jedynie po starannym rozważeniu. Flurbiprofen, pastylki twarde, może być stosowany we wskazanych schorzeniach, pod warunkiem zastosowania niskiej dawki oraz krótkiego czasu leczenia.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy należy stosować ostrożnie. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Wpływ na układ nerwowy

Ból głowy wywołany lekami przeciwbólowymi: w przypadku długotrwałego stosowania leków przeciwbólowych (> 3 miesięcy), podawanych co dwa dni lub częściej, może wystąpić lub nasilić się ból głowy. Bólu głowy wywołanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (MOH medication-overuse headache) nie należy leczyć poprzez zwiększanie dawki. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie leków przeciwbólowych w porozumieniu z lekarzem.

#### Zaburzenia układu pokarmowego

NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ stany te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem, opisywano po zastosowaniu wszystkich NLPZ w każdym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez oraz z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich zdarzeń.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta wraz z większymi dawkami NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie, jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku, jednakże ryzyko to zazwyczaj nie występuje podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia produktów takich jak Orofar Ultra, 8,75 mg, pastylki twarde. Pacjenci, u których występowały działania toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać

lekarzowi wszelkie nieprawidłowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego).

Należy zalecić ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, np. doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny czy leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia, należy odstawić flurbiprofen.

#### Reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórki były bardzo rzadko zgłaszane w związku ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Flurbiprofen należy odstawić przy pierwszym pojawieniu się wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

#### Zakażenia

Pacjent powinien niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, jeśli pojawiają się lub nasilają objawy zakażenia bakteryjnego podczas stosowania flurbiprofenu, ponieważ w związku z ogólnoustrojowym stosowaniem produktów leczniczych z grupy NLPZ opisywano pojedyncze przypadki zaostrzenia chorób zapalnych wywołanych przez zakażenie (np. wystąpienie martwiczego zapalenia powięzi). Należy rozważyć, czy wskazane jest rozpoczęcie podawania antybiotyku o właściwościach przeciwbakteryjnych.

#### Maskowanie objawów infekcji podstawowej

Badania epidemiologiczne sugerują, że ogólnoustrojowe niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą maskować objawy infekcji, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, a tym samym pogorszenia wyniku infekcji. Zaobserwowano to w przypadku bakteryjnego pozaszpitalnego zapalenia płuc i bakteryjnych powikłań ospy wietrznej. Podczas podawania Orofar Ultra, gdy pacjent ma gorączkę lub ból związany z infekcją, zaleca się monitorowanie infekcji.

Pacjenci z cukrzycą mogą stosować ten produkt po konsultacji z lekarzem.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera izomalt i maltitol ciekły. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Orofar Ultra zawiera substancję zapachową z cytralem, cytronelolem, geraniolem i linalolem, które mogą powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

| Należy <u>unikać</u> stosowania flurbiprofenu w połączeniu z poniższymi produktami leczniczymi: |                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inne NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2                                        | Należy unikać równoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego, np. wrzodów i krwawienia) (patrz punkt 4.4). |
| Kwas acetylosalicylowy (małe dawki)                                                             | Z powodu możliwego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.4) nie zaleca się równoczesnego przyjmowania kwasu acetylosalicylowego, z wyjątkiem małych dawek (do 75 mg na dobę) zaleconych przez lekarza.    |

Flurbiprofen powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w połączeniu z następującymi produktami leczniczymi:

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leki przeciwzakrzepowe                                                                                                  | NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                             |
| Leki przeciwplatekcyjne                                                                                                 | Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                       |
| Leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II) | NLPZ mogą osłabiać efekt działania leków moczopędnych oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych; mogą nasilać toksyczny wpływ na nerki spowodowany hamowaniem cyklooksygenazy, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (pacjentów należy odpowiednio nawodnić). |
| Alkohol                                                                                                                 | Alkohol może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, szczególnie krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego.                                                                                                                                                                  |
| Glikozydy nasercowe                                                                                                     | NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu, dlatego też zaleca się odpowiednie monitorowanie i, w razie konieczności, modyfikację dawki.                                                |
| Cyklosporyna                                                                                                            | Zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Kortykosteroidy                                                                                                         | Mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                       |
| Lit                                                                                                                     | Możliwe zwiększenie stężenia litu w surowicy, dlatego też zaleca się odpowiednie monitorowanie i, w razie konieczności, modyfikację dawki.                                                                                                                                   |
| Metotreksat                                                                                                             | Może zwiększać stężenie metotreksatu i nasilać jego działanie toksyczne.                                                                                                                                                                                                     |
| Mifepriston                                                                                                             | Nie należy stosować NLPZ w okresie 8 – 12 dni po podaniu mifepristonu, ponieważ mogą one osłabiać jego działanie.                                                                                                                                                            |
| Doustne leki przeciwcukrzycowe                                                                                          | Zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi (zalecane częstsze badania).                                                                                                                                                                                                       |
| Fenytoina                                                                                                               | Możliwość zwiększenia stężenia fenytoiny w surowicy, dlatego też zaleca się odpowiednie monitorowanie i, w razie konieczności, modyfikację dawki.                                                                                                                            |
| Diuretyki oszczędzające potas                                                                                           | Równoczesne stosowanie może prowadzić do hiperkaliemii (zalecana kontrola stężenia potasu w surowicy).                                                                                                                                                                       |
| Probenecyd<br>Sulfinpirazon                                                                                             | Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie flurbiprofenu.                                                                                                                                                                           |
| Antybiotyki z grupy chinolonów                                                                                          | Dane dotyczące zwierząt i ludzi sugerują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.                                 |
| Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)                                                              | Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                       |
| Takrolimus                                                                                                              | Stosowanie NLPZ jednocześnie z takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego.                                                                                                                                                                                |
| Zydowudyna                                                                                                              | Podawanie NLPZ z zydowudyną wiąże się ze zwiększeniem ryzyka toksyczności hematologicznej.                                                                                                                                                                                   |
| Flukonazol                                                                                                              | Może zwiększać stężenie flurbiprofenu w surowicy krwi.                                                                                                                                                                                                                       |
| Leki zobojętniające                                                                                                     | Leki zobojętniające kwas żołądkowy mogą zwiększać szybkość wchłaniania flurbiprofenu.                                                                                                                                                                                        |

|              |                                                                                                                        |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acetazolamid | Flurbiprofen może powodować niewielkie zwiększenie pozornej objętości dystrybucji acetazolamidu w stanie stacjonarnym. |
| Jedzenie     | Jednoczesne podawanie z pokarmem może opóźnić początek działania.                                                      |

Do chwili obecnej żadne badania nie wykazały interakcji między flurbiprofenem i tolbutamidem.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania Orofar Ultra w czasie ciąży. Nawet jeśli ekspozycja ogólnoustrojowa jest mniejsza w porównaniu z podaniem doustnym, nie wiadomo, czy ekspozycja ogólnoustrojowa Orofar Ultra osiągnięta po podaniu miejscowym może być szkodliwa dla zarodka/płodu. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować produktu Orofar Ultra, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli jest stosowany, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy.

W trzecim trymestrze ciąży ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów syntetazy prostaglandyn, w tym Orofar Ultra, może powodować toksyczne działanie na układ krążeniowo-oddechowy i nerki u płodu. Pod koniec ciąży może wystąpić wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka, a poród może być opóźniony. Dlatego Orofar Ultra jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Ograniczone badania pokazują, że flurbiprofen przenika do mleka matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby wpływał niekorzystnie na karmione piersią dziecko. Jednakże z powodu możliwych działań niepożądanych NLPZ u niemowląt karmionych piersią, nie zaleca się stosowania flurbiprofenu u matek karmiących piersią.

##### Płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak zawroty głowy i zaburzenia widzenia są możliwymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania NLPZ. W przypadku ich wystąpienia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Senność jest również możliwym działaniem niepożądanym i może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości na NLPZ, które mogą obejmować:

- Nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksję.
- Reaktywność dróg oddechowych, np. astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli, duszność.
- Reakcje skórne różnego typu, np. świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz rzadziej, dermatozy przebiegające ze złuszczeniem naskórka i powstawaniem pęcherzy (w tym nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy).

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu), (patrz punkt 4.4). Brak jest

wystarczających danych mogących wykluczyć takie ryzyko w przypadku produktu leczniczego Orofar Ultra 8,75 mg, pastylki twarde.

Poniższy wykaz działań niepożądanych dotyczy flurbiprofenu w dawkach dostępnych bez recepty, stosowanych przez krótki czas:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość          | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Rzadko            | małopłytkowość <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | Częstość nieznana | niedokrwistość                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Rzadko            | reakcja anafilaktyczna                                                                                                                                                                                        |
| Zaburzenia psychiczne                                          | Niezbyt często    | bezsenność                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i naczyń mózgowych      | Częstość nieznana | obrzęk, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Często            | zawroty głowy, ból głowy, parestezje                                                                                                                                                                          |
|                                                                | Niezbyt często    | senność                                                                                                                                                                                                       |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często            | podrażnienie gardła                                                                                                                                                                                           |
|                                                                | Niezbyt często    | zaostrzenie astmy i skurcz oskrzeli, duszność, świszczący oddech, pęcherze w jamie ustnej, niedoczulica gardła                                                                                                |
|                                                                | Częstość nieznana | ból zatok                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Bardzo często     | zapalenie jamy ustnej                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Często            | ból brzucha, biegunka, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, ból jamy ustnej, parestezje w jamie ustnej, ból jamy ustnej i gardła, dyskomfort w jamie ustnej (uczucie ciepła, pieczenia albo mrowienia w ustach) |
|                                                                | Niezbyt często    | wzdęcia, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból języka, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia w jamie ustnej, wymioty                                                  |
|                                                                | Rzadko            | żółtaczką                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                | Bardzo rzadko     | krwawienie z przewodu pokarmowego                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Rzadko            | żółtaczką                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                | Częstość nieznana | zapalenie wątroby                                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Niezbyt często    | różne wysypki skórne, świąd                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | Bardzo rzadko     | obrzęk naczynioruchowy                                                                                                                                                                                        |
|                                                                | Częstość nieznana | ciężkie reakcje skórne, takie jak reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka                                                                                           |

|                                             |                |               |
|---------------------------------------------|----------------|---------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Niezbyt często | gorączka, ból |
|---------------------------------------------|----------------|---------------|

<sup>1</sup> Małopłytkowość - zwykle ustępuje po odstawieniu leku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

U większości pacjentów przyjmujących klinicznie znaczące dawki NLPZ mogą wystąpić jedynie: nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić: szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie NLPZ wpływa toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się sennością, a sporadycznie także pobudzeniem, zaburzeniami widzenia, dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie mogą wystąpić napady drgawkowe. Podczas ciężkich zatruc NLPZ może wystąpić kwasica metaboliczna, a czas protrombinowy/INR (ang. International Normalized Ratio) może być wydłużony, prawdopodobnie z powodu zakłóceń działania znajdujących się w krwioobiegu czynników krzepnięcia. Może wystąpić ostra niewydolność nerek lub uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

### Leczenie

Leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący, zapewniający drożność dróg oddechowych i monitorowanie czynności serca i funkcji życiowych, do czasu ich stabilizacji. Należy rozważyć doustne podanie węgla aktywnego lub płukanie żołądka oraz, w razie potrzeby, wyrównanie zaburzeń elektrolitów w surowicy, jeśli pacjent zgłosi się w ciągu 1 godziny od zażycia potencjalnie toksycznej dawki. W przypadku częstych lub długotrwałych drgawek należy zastosować dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku objawów astmy należy podać lek rozszerzający oskrzela. Nie ma specyficznego antidotum dla flurbiprofenu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty na gardło, inne preparaty na gardło, kod ATC: R02AX01

#### Mechanizm działania

Flurbiprofen jest pochodną kwasu propionowego (NLPZ), która działa hamująco na syntezę prostaglandyn.

#### Działanie farmakodynamiczne

U ludzi flurbiprofen wykazuje silne działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne oraz wykazano, że dawka 8,75 mg rozpuszczona w sztucznej ślinie powodowała zmniejszenie syntezy prostaglandyn w hodowlach ludzkich komórek dróg oddechowych. Badania z użyciem pełnej krwi pokazują, że flurbiprofen jest mieszanym inhibitorem COX-1/COX-2, wykazującym pewną selektywność względem COX-1.



Badania przedkliniczne wskazują, że enancjomer R (-) flurbiprofenu i pokrewnych NLPZ może działać na ośrodkowy układ nerwowy, a sugerowanym mechanizmem działania jest hamowanie indukowanej COX-2 na poziomie rdzenia kręgowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pojedyncza dawka flurbiprofenu 8,75 mg podana miejscowo do gardła w postaci pastylki łagodziła ból gardła, w tym obrzęk i stan zapalny, znacznie zmniejszając (średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów) nasilenie bólu gardła od 22 minuty (-5,5 mm), z maksymalnym działaniem po 70 minutach (-13,7 mm), zachowując istotne działanie w okresie do 240 minut (-3,5 mm), w tym u pacjentów zakażonych paciorkowcami oraz innymi bakteriami, powodowała zmniejszenie trudności w przełykaniu od 20 minuty (-6,7 mm), z maksymalnym działaniem po 110 minutach (-13,9 mm), utrzymującym się do 240 minut (-3,5 mm) oraz powodowała zmniejszenie uczucia obrzęku gardła po 60 minutach (-9,9 mm), z maksymalnym działaniem po 120 minutach (-11,4 mm) utrzymującym się do 210 minut (-5,1 mm).

Skuteczność po zastosowaniu wielokrotnych dawek obliczona z pomocą sumy różnic w wynikach badania intensywności bólu (Sum of Pain Intensity Differences, SPID) w ciągu 24 godzin wykazała znaczne zmniejszenie nasilenia bólu gardła (-473,7 mm\*h do -529,1 mm\*h), trudności w przełykaniu (-458,4 mm\*h do -575,0 mm\*h) oraz obrzęku gardła (-482,4 mm\*h do -549,9 mm\*h) ze statystycznie istotnym znaczniejszym sumarycznym zmniejszeniem bólu w każdym przedziale godzinowym w ciągu 23 godzin dla wszystkich trzech wskaźników, i statystycznie istotną większą ulgą dla bólu gardła w czasie 6-godzinnej oceny. Wykazano również skuteczność wielokrotnych dawek po 24 godzinach i po 3 dniach.

U pacjentów przyjmujących antybiotyki z powodu zakażenia paciorkowcami obserwowano statystycznie znamienne, większe złagodzenie bólu gardła po flurbiprofenu 8,75 mg począwszy od siódmej godziny po przyjęciu antybiotyku. Działanie przeciwbólowe flurbiprofenu 8,75 mg nie ulegało osłabieniu przez podawanie antybiotyków w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez paciorkowce.

Po 2 godzinach od podania pierwszej dawki, flurbiprofen 8,75 mg, pastylki twarde spowodował ustąpienie niektórych objawów związanych z bólem gardła obecnych w ocenie wyjściowej, w tym kaszlu (50% vs 4%), utraty apetytu (84% vs 57%) i stanów gorączkowych (68% vs 29%). Pastylki rozpuszczają się w jamie ustnej w ciągu 5-12 minut i zapewniają wymierne działanie kojące i powlekające po 2 minutach.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono swoistych badań u dzieci. Badania skuteczności i bezpieczeństwa flurbiprofenu, 8,75 mg, pastylki twarde obejmowały młodzież w wieku 12 – 17 lat, jednak z powodu małego rozmiaru próby nie można wyciągnąć wniosków z analizy statystycznej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Pastylki rozpuszczają się w ciągu 5 - 12 minut, a flurbiprofen jest łatwo wchłaniany, przy czym jego wykrycie we krwi następuje po 5 minutach, a stężenie w osoczu osiąga szczyt po 40 - 45 minutach od podania, ale utrzymuje się na średnio niskim poziomie 1,4 µg/mL, które jest około 4,4 razy niższe niż dla dawki 50 mg w tabletkach. Wchłanianie flurbiprofenu może zachodzić z jamy policzkowej na drodze dyfuzji biernej. Szybkość wchłaniania zależy od postaci farmaceutycznej, przy czym szczytowe stężenia osiągnęte są szybciej niż stężenia osiągnęte po połyknięciu równoważnej dawki, ale o podobnej wielkości.

#### Dystrybucja

Flurbiprofen ulega szybkiej dystrybucji w organizmie i w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza.

#### Metabolizm/Eliminacja

Flurbiprofen jest głównie metabolizowany poprzez hydroksylację i wydalany przez nerki. Jego okres półtrwania eliminacji wynosi od 3 do 6 godzin. Flurbiprofen jest wydzielany w bardzo małych ilościach do mleka ludzkiego (mniej niż 0,08 µg/mL). Około 20-25% doustnej dawki flurbiprofenu jest wydalone w postaci niezmienionej.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie odnotowano różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy ochotnikami w podeszłym wieku i młodymi dorosłymi po doustnym podaniu tabletek flurbiprofenu. Nie uzyskano danych farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 12 lat po podaniu flurbiprofenu w dawce 8,75 mg, jednak podawanie zarówno syropu, jak i czopków flurbiprofenu nie wykazuje znaczących różnic w parametrach farmakokinetycznych w porównaniu z dorosłymi.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Ostra i przewlekła toksyczność*

Badania toksykologiczne przeprowadzono po podaniu pojedynczym i wielokrotnym u kilku gatunków zwierząt przez okres do 2 lat. Przy dobowych dawkach 12 i 25 mg/kg masy ciała obserwowano zmiany w brodawkach nerkowych i uszkodzenia przewodu pokarmowego, które występowały najczęściej przy wyższych dawkach.

#### *Potencjał mutageny i rakotwórczy*

Badania dotyczące działania rakotwórczego i mutagennego nie wykazały żadnego potencjalnego działania rakotwórczego ani mutagennego.

#### *Toksykologia reprodukcyjna*

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadziło do zwiększonej utraty płodów przed zagnieżdżeniem i po zagnieżdżeniu jaja płodowego oraz do śmiertelności zarodków i płodów. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, obserwowano zwiększoną częstość występowania kilku wad wrodzonych, w tym zaburzeń budowy układu sercowo-naczyniowego.

U szczurów narażonych podczas ciąży na dawki 0,4 mg/kg mc./dobę i większe zaobserwowano zwiększoną częstość występowania obumarcia płodu. Niemniej jednak wydaje się, że działanie to ma wątpliwy związek z ludźmi i dotychczas nie zostało wykazane w przypadku stosowania flurbiprofenu u ludzi.

Opublikowane dane wykazały, że flurbiprofen może stanowić zagrożenie dla przedziału wodnego, zwłaszcza dla ryb.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Izomalt (E953)

Maltitol ciekły (E965)

Acesulfam potasowy (E950)

Makrogol 400

Lewomentol

Aromat pomarańczowy (zawiera triacetynę (E1518), preparaty smakowo-zapachowe, naturalne składniki smakowo-zapachowe, w tym cytral, cytronelol, geraniol i linalol)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 8, 16, 24 pastylki twarde.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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