

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholinex Direct, 8,75 mg, pastylki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pastylka twarda zawiera 8,75 mg flurbiprofenu (*Flurbiprofenum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sacharoza: 1344,4 mg/pastylkę twardą.

Głukoza: 1122,4 mg/pastylkę twardą.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Pastylka twarda.

Okrągła pastylka twarda, przezroczysta do żółtawej, o średnicy 19±1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cholinex Direct, 8,75 mg, pastylki twarde, jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym bólu gardła u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Powoli ssać rozpuszczając jedną pastylkę w jamie ustnej co 3 do 6 godzin, zależnie od potrzeb.

Maksymalna dawka wynosi 5 pastylek w ciągu doby.

Produkt należy stosować maksymalnie przez 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 ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Wyłącznie do krótkotrwałego stosowania na śluzówkę jamy ustnej.

Jak w przypadku wszystkich pastylek, produkt leczniczy Cholinex Direct, 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, nieżyt błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka), w odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa lub krwotok (dwa lub więcej odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia) i owrzodzenie jelit.
- Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, ciężkie zapalenie jelita grubego, krwotok lub zaburzenia dotyczące wytwarzania krwi, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.
- Ostatni 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 produktu na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

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 z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną albo z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną w wywiadzie może wystąpić skurcz 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 mają różnoraki toksyczny wpływ na nerki, powodując śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek. Stosowanie NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn, a precypitacja może przyspieszyć rozwój niewydolności nerek. Pacjenci o najwyższym ryzyku wystąpienia takich powikłań to osoby z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności serca, zaburzeniami czynności 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.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i krążenie mózgowe:

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 zgłaszano 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 mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Nie ma wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla flurbiprofenu podczas stosowania w dobowej dawce nieprzekraczającej 5 pastylek.

Pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) zaburzeniami krążenia mózgowego powinni stosować flurbiprofen jedynie po starannym rozważeniu. Flurbiprofen, pastylki twarde, może być stosowany we wskazanych schorzeniach krótkotrwale i w małej dawce.

Wpływ na wątrobę:

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.8).

Wpływ na układ nerwowy:

Ból głowy indukowany przez leki przeciwbólowe: W przypadku długotrwałego lub niezgodnego z zaleceniami stosowania leków przeciwbólowych mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększonymi dawkami produktu leczniczego.

Wpływ na układ pokarmowy:

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 zwiększaniem dawek NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie, jeśli występowały powikłania w postaci krwotoku lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku, jednakże ryzyko to zazwyczaj nie występuje podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia produktów takich jak Cholinex Direct, 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 choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy 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 u tych pacjentów.

Reakcje skórne:

Bardzo rzadko w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano występowanie ciężkich reakcji skórnych (niektórych ze skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.8). Należy zaprzestać stosowania flurbiprofenu po wystąpieniu pierwszych objawów, takich jak wysypka skórna, uszkodzenia błony śluzowej lub inne objawy nadwrażliwości.

Zakażenia:

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

Nietolerancja cukrów:

Produkt leczniczy zawiera sacharozę i glukozę. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy.

Leczenie należy poddać ponownej ocenie, jeśli objawy ulegną nasileniu lub jeśli wystąpią nowe objawy.

Pastyłki należy przemieszczać w jamie ustnej do czasu rozpuszczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku podrażnienia jamy ustnej.

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 należy stosować <u>z zachowaniem ostrożności</u> jednocześnie 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 działanie 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 reakcji niepożądanych, szczególnie krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego.
Glikozydy nasercowe	NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i> ; 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 reakcji 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	Podanie NLPZ w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działania toksycznego.
Mifepryston	Nie należy stosować NLPZ w okresie 8 – 12 dni po podaniu mifeprystonu, 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 Sulfinpirazon	Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie flurbiprofenu.
Antybiotyki z grupy chinolonów	Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, 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 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 z możliwym zwiększeniem ryzyka toksyczności hematologicznej.

Do chwili obecnej żadne badania nie wykazały interakcji między flurbiprofenem i tolbutamidem oraz lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie hamujące syntezę prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia, zaburzeń budowy serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego uległo zwiększeniu z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Piśmiennictwo dotyczące wpływu zatrzymania syntezy prostaglandyn u zwierząt przedstawiono w punkcie 5.3.

W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować flurbiprofenu, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli flurbiprofen stosowany jest u kobiety starającej się zajść w ciążę lub w pierwszym bądź drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę, przez jak najkrótszy, możliwy okres.

W trzecim trymestrze ciąży podanie któregośkolwiek z inhibitorów syntezy prostaglandyn może narażać:

- płód na:
 - działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem;
- matkę i noworodka, pod koniec ciąży na:
 - możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw płytkowe, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
 - zahamowanie skurczów macicy, powodujące opóźnienie lub przedłużenie porodu.

W związku z tym flurbiprofen jest przeciwwskazany u kobiet w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone badania pokazują, że flurbiprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo niewielkim stopniu 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 kobiet 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 dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak zawroty głowy i zaburzenia widzenia są możliwymi działaniami niepożądanymi stosowania NLPZ. W przypadku ich wystąpienia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

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 dużo 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 mięśnia sercowego lub udaru mózgu), (patrz punkt 4.4). Brak jest wystarczających danych mogących wykluczyć takie ryzyko w przypadku produktu leczniczego Cholinex Direct, 8,75 mg, pastylki twarde.

Poniższy wykaz działań niepożądanych dotyczy flurbiprofenu w dawkach dostępnych bez recepty, stosowanych krótkotrwale:

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 (częstości nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: bezsenność.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

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.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: 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, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból języka, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia w jamie ustnej, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Częstość nieznana: zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: różne wysypki skórne, świąd.

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, takie jak reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicz oddzielanie się naskórka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: gorączka, ból.

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 dużo 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 (lub) INR (ang. International Normalized Ratio) może być wydłużony i (lub) zwiększony, 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, 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: Inne leki stosowane w chorobach gardła, leki stosowane w chorobach gardła, 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), osiągając maksymalne działanie 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), osiągając maksymalne działanie 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 znacznie większym 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 flurbiprofenu 8,75 mg, pastylki twarde spowodował on 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 i młodzieży. 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 i flurbiprofen szybko się wchłania i jest wykrywany we krwi po upływie 5 minut, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 40 – 45 minutach od podania; stężenie utrzymuje się na niskim średnim poziomie 1,4 µg/mL, które jest około 4,4 razy niższe, niż dla tabletki w dawce 50 mg. Wchłanianie flurbiprofenu może następować w przedsiionku jamy ustnej na drodze dyfuzji biernej. Szybkość wchłaniania zależy od postaci farmaceutycznej, a

maksymalne stężenie osiągane jest szybciej i ma podobną wartość, jak w przypadku połknięcia równoważnej dawki.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Flurbiprofen jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji i wydalany przez nerki. Jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3 do 6 godzin. Flurbiprofen jest wydalany w bardzo małych ilościach w mleku ludzkim (mniej niż 0,05 µg/mL). Około 20%–25% doustnej dawki flurbiprofenu ulega wydaleniu w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Nie stwierdzono różnic parametrów farmakokinetycznych między osobami w podeszłym wieku a młodymi dorosłymi ochotnikami po doustnym podaniu flurbiprofenu w postaci tabletek. Nie ma danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 12 lat po podaniu flurbiprofenu w dawce 8,75 mg, jednakże stosowanie syropu oraz czopków zawierających flurbiprofen nie wskazuje na jakiegokolwiek istotne różnice parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra i przewlekła toksyczność:

Badania toksykologii przeprowadzono po podaniu pojedynczym i wielokrotnym u kilku gatunków zwierząt przez okres do 2 lat. Po stosowaniu dobowych dawek 12 i 25 mg/kg masy ciała obserwowano zmiany w brodawkach nerkowych oraz uszkodzenia przewodu pokarmowego, występujące częściej po stosowaniu większych dawek.

Potencjał mutageny i rakotwórczy:

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

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/dobę i wyższe, 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Głukoza ciekła
Makrogol 300
Olejek eteryczny miętowy

Lewomentol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 8, 12, 16, 20, 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.

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

23978

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.05.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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