

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Flurbiprofen AL 8,75 mg Lutschtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Lutschtablette enthält 8,75 mg Flurbiprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sucrose. 1344,4 mg/Lutschtablette
Glucose; 1122,4 mg/Lutschtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lutschtablette

Hell- bis blassgelbe, runde Lutschtablette mit 19 ± 1 mm Durchmesser.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Flurbiprofen AL ist indiziert zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung schmerzhafter Entzündungen der Rachenschleimhaut bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre
Bei Bedarf alle 3 bis 6 Stunden eine Lutschtablette langsam lutschen/im Mund zergehen lassen. Die maximale Tagesdosis beträgt 5 Lutschtabletten.

Das Arzneimittel soll nicht länger als 3 Tage angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Nicht bei Kindern unter 12 Jahren anwenden.

Ältere Personen

Aufgrund der begrenzten Anzahl verfügbarer klinischer Studien kann keine allgemeine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig. Bei Patienten mit starker Leberinsuffizienz ist Flurbiprofen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

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

Art der Anwendung

Nur zur kurzzeitigen Anwendung in Mund- und Rachenraum.

Um lokale Irritationen der Mundschleimhaut zu vermeiden, sollte Flurbiprofen AL, wie alle

Lutschtabletten, während des Auflösens im Mund bewegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe „Kardiovaskuläre Wirkungen“ und „Magen-Darm-Trakt“ weiter unten).

Ältere Patienten

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

Erkrankungen der Atemwege

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

Anderer NSAR

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

SLE (Systemischer Lupus erythematoses) und Mischkollagenosen

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

Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems, der Niere und der Leber

In Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde über das Auftreten von nephrotoxischen Ereignissen in verschiedenen Formen, einschließlich interstitieller Nephritis, nephrotischem Syndrom und Nierenversagen berichtet. Die Anwendung von NSAR kann zu einer dosisabhängigen Vergrößerung der Prostaglandinbildung führen

und könnte ein Nierenversagen auslösen. Das höchste Risiko besteht bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren-, Herz- und Leberfunktion, sowie bei Patienten unter Diuretika und älteren Patienten. Allerdings wird dieser Effekt üblicherweise nicht in Zusammenhang mit der kurzzeitig begrenzten Anwendung von Arzneimitteln wie Flurbiprofen-Lutschtabletten beobachtet.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

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

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Flurbiprofen behandelt werden. Die Anwendung von Flurbiprofen-Lutschtabletten unter den aufgeführten Bedingungen kann als geeignet angesehen werden – vorausgesetzt, sie findet mit einer niedrigen Dosierung und für einen kurzen Zeitraum statt.

Leber

Leichte bis mäßige Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Wirkungen auf das Nervensystem

Analgetika-induzierter Kopfschmerz: Bei längerer Analgetika-Einnahme oder Anwendung außerhalb der Empfehlungen können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen dieses Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Gastrointestinaltrakt

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

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

Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation erhöht sich mit steigenden NSAR-Dosen, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei Komplikationen wie Blutungen oder Perfora-

tion (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 AL 8,75 mg-Lutschtabletten beobachtet. Patienten mit anamnestisch bekannter gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten ihren Arzt über alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (speziell gastrointestinale Blutungen) informieren.

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

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

Haut

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

Infektionen

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

Zuckerunverträglichkeit

Flurbiprofen AL enthält Sucrose und Glucose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Flurbiprofen AL nicht einnehmen.

1 Lutschtablette enthält 1,34 g Sucrose und 1,12 g Glucose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle

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

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

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Flurbiprofen mit folgenden Medikamenten ist <u>Vorsicht geboten</u>:	
Antikoagulanzen	NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen, wie z.B. Warfarin, verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten)	NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen; sie können eine durch Cyclooxygenase-Hemmung hervorgerufene Nephrotoxizität, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, verstärken (die Patienten sollten ausreichend hydriert sein).
Alkohol	Kann das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen, erhöhen.
Herzglykoside	NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate (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.
Corticosteroide	Können das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.3).
Lithium	Kann die Serumkonzentration von Lithium erhöhen. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und die Dosis ggf. anzupassen.
Methotrexat	Die Anwendung von NSAR 24 Stunden vor oder nach der Verabreichung von Methotrexat kann dessen Konzentration und dadurch seine toxische Wirkung erhöhen.
Mifepriston	Nach der Gabe von Mifepriston sollten 8–12 Tage keine NSAR angewendet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston herabsetzen können.
Orale Antidiabetika	Es wurde von Veränderungen des Blutzuckerspiegels berichtet (häufigere Kontrollen werden empfohlen).
Phenytoin	Erhöhte Phenytoinspiegel im Serum sind möglich. Es wird empfohlen, die Patienten angemessen zu überwachen und die Dosis ggf. anzupassen.
Kaliumsparende Diuretika	Die gleichzeitige Anwendung kann zu Hyperkaliämie führen (es wird empfohlen, die Serumkaliumspiegel zu kontrollieren).
Probenecid Sulfipyrazon	Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfipyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Flurbiprofen verzögern.
Chinolonantibiotika	Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle in Zusammenhang mit Chinolonantibiotika erhöhen können. Patienten, die NSAR und Chinolone einnehmen, können daher ein erhöhtes Risiko für Konvulsionen aufweisen.
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
Tacrolimus	Möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus.
Zidovudin	Erhöhtes Risiko für Hämatotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Zidovudin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Eine 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. Referenzen zur Prostaglandinsynthesehemmung bei Tieren werden unter Abschnitt 5.3 erwähnt.

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

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

Die Mutter und das Kind können am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken ausgesetzt sein:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Flurbiprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

In begrenzt vorliegenden Studien erschien Flurbiprofen in sehr geringer Konzentration in der Muttermilch und es ist unwahrscheinlich, dass beim gestillten Säugling unerwünschte Wirkungen ausgelöst werden. Dennoch wird, aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen von NSAR auf gestillte Säuglinge, die Anwendung von Flurbiprofen bei Stillenden nicht empfohlen.

Fertilität

Es gibt einige Hinweise, dass Arzneimittel, welche die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, durch eine Auswirkung auf die Ovulation eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität verursachen können. Dieser Effekt ist nach Beendigung 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. Allerdings können nach Einnahme von NSAR als mögliche Nebenwirkungen Schwindelgefühl und Sehstörungen auftreten. Daher sollten Patienten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen, sollten sie von diesen Nebenwirkungen betroffen sein.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen auf NSAR wurden berichtet, die Folgendes umfassen können:

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

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von NSAR (insbesondere in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum) mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (wie z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Flurbiprofen 8,75 mg Lutschtabletten 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf der 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: Insomnie.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Ödeme, Hypertonie, Herzinsuffizienz.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie.

Gelegentlich: Somnolenz.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Rachenreizung.

Gelegentlich: Verschlimmerung von Asthma und Bronchospasmen, Dyspnoe, Pfeifatmung, oropharyngeale Blasenbildung, pharyngeale Hypoästhesie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome**

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

Therapie

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

Die orale Gabe von Aktivkohle oder die Durchführung einer Magenspülung können als Behandlungsmaßnahmen in Betracht gezogen werden, sollte der Patient innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme einer potenziell toxischen Dosis vorstellig werden. Wenn nötig, ist eine Korrektur der Serum-elektrolyte vorzunehmen. 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: Andere Hals- und Rachen-therapeutika
ATC-Code: R02AX01

Wirkmechanismus

Flurbiprofen ist ein NSAR/Propionsäure-derivat, das seine Wirksamkeit durch Hemmung der Prostaglandinsynthese entfaltet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Beim Menschen hat Flurbiprofen ausgeprägte analgetische, antipyretische und entzündungshemmende Eigenschaften. Zudem wurde gezeigt dass eine Dosis von 8,75 mg Flurbiprofen gelöst in artifizieller Saliva die Prostaglandin-Synthese in kultivierten Atemwegszellen reduziert. 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die lokale Anwendung einer Lutschtablette, mit einer Einzeldosis von 8,75 mg Flurbiprofen führte nachweislich zu einer Linderung des Gesamtbeschwerdebildes einer Pharyngitis einschließlich Schwellungen und Entzündung der Rachenschleimhaut. Signifikant reduziert (Differenz der Kleinst-Quadrat-Mittelwerte) wurden:

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

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

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

Gezeigt wurde eine statistisch signifikante, größere Gesamtschmerzreduktion für alle drei Parameter bei jedem stündlichen Intervall über einen Zeitraum von 23 Stunden. Sowie eine statistisch signifikante größere Halsschmerzlinderung zu jeder Stunde über einen Zeitraum von 6 Stunden. Wirksamkeit von Mehrfachdosen nach 24 Stunden und über einen Zeitraum von 3 Tagen wurden auch gezeigt.

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

8,75 mg Flurbiprofen Lutschtabletten führten 2 Stunden nach der ersten Dosierung zu einer signifikanten Linderung einiger der mit Halsschmerzen assoziierten Symptome wie Husten (50% vs. 40%), Appetitverlust (84% vs. 57%) und Fieber (68% vs. 29%), die zu Beginn vorlagen. Die Lutschtablette zergeht innerhalb von 5–12 Minuten im Mund und führt zu einem beruhigenden und lindernden Schutzfilm auf der Rachenschleimhaut, messbar ab 2 Minuten.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Flurbiprofen 8,75 mg Lutschtabletten zergehen innerhalb von 5–12 Minuten und das Flurbiprofen wird schnell resorbiert. Im Blut kann es nach 5 Minuten nachgewiesen werden; die maximale Plasmakonzentration ist 40–45 Minuten nach der Anwendung erreicht, bleibt aber auf einem mittleren niedrigen Niveau von 1,4 µg/ml, was etwa 4,4-mal geringer ist als das einer 50 mg Tablettendosis. Die Resorption von Flurbiprofen kann aus der Mundhöhle durch passive Diffusion erfolgen. Die Resorptionsrate ist abhängig von der Darreichungsform, wobei die Spitzenkonzentration schneller, aber in ähnlicher Größenordnung, als nach einer äquivalenten, geschluckten Dosis erreicht wird.

Verteilung

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

Biotransformation/Elimination

Flurbiprofen wird vor allem durch Hydroxylierung metabolisiert und 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.

Spezielle Patientengruppen

Nach Einnahme 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

Akute und chronische Toxizität

Toxikologische Studien mit Einzel- und Mehrfachgabe und einer Dauer von bis zu 2 Jahren wurden an mehreren Tierarten durchgeführt. Bei einer täglichen Gabe von 12 und 25 mg/kg Körpergewicht wurden Veränderungen der Nierenpapillen und Schäden im Gastrointestinaltrakt beobachtet, welche am häufigsten unter höheren Dosen auftraten.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Studien zur Kanzerogenität und Mutagenität zeigten keine Hinweise auf ein kanzerogenes oder mutagenes Potenzial.

Reproduktionstoxikologie

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

Bei Ratten, die während der Trächtigkeit Dosen ab 0,4 mg/kg/Tag erhielten, wurde eine erhöhte Inzidenz von Totgeburten festgestellt. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist jedoch zweifelhaft und wird in den bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung von Flurbiprofen beim Menschen nicht widerspiegelt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Sucrose
- Glucose-Sirup
- Macrogol 300
- Pfefferminzöl
- Levomenthol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/Aluminiumblisterpackung.

Originalpackung mit 24 Lutschtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

95778.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

5. Juli 2017

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin