

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg imeskelytabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi imeskelytabletti sisältää 8,75 mg flurbiprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Isomalti (E 953): 2 046,16 mg/imeskelytabletti

Maltitoli (E 965): 427,67 mg/imeskelytabletti

Makuaineet, jotka sisältävät allergeeneja (sitruuna-aromi ja piparminttuöljy)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Imeskelytabletti.

Kirkas tai kellertävä, pyöreä imeskelytabletti, jonka halkaisija on 19 ± 1 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg -imeskelytabletit on tarkoitettu lyhytaikaiseen kurkkukivun oireiden lievitykseen aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisimman ajan (ks. kohta 4.4).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Yhden imeskelytabletin annetaan hitaasti liueta suussa 3–6 tunnin välein tarpeen mukaan. Enintään viisi imeskelytablettia 24 tunnin kuluessa.

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää enintään 3 vuorokauden ajan.

Pediatriset potilaat

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg -imeskelytabletteja ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Iäkkäät

Yleistä annossuositusta ei voida antaa, koska kliininen käyttökokemus on toistaiseksi vähäistä. Iäkkäillä potilailla haittavaikutusten aiheuttamien vakavien seuraamusten riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä flurbiprofeenin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2) flurbiprofeenin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suuonteloon. Vain lyhytaikaiseen käyttöön.

Kuten kaikkia imeskelytabletteja, myös Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg -imeskelytabletteja on liikuteltava suussa imeskelyn aikana paikallisen ärsytyksen välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg -imeskelytabletit ovat vasta-aiheisia seuraavissa tilanteissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on aikaisemmin ilmennyt yliherkkyysreaktioita (esim. astma, bronkospasmi, riniitti, angioedeema tai urtikaria) asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille.
- Aktiivinen tai aikaisemmin sairastettu ja uusiutunut peptinen ulkus/ruoansulatuskanavan verenvuoto (vähintään kaksi varmistettua erillistä ulkusepisodia) ja suolistohaavat.
- Aikaisemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, vaikea koliitti, aikaisempaan tulehduskipuläkkeiden käyttöön liittyneet verenvuodot tai hematopoeettiset häiriöt.
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä tehokkaasti oireita lievittävää annosta niin lyhyen aikaa kuin mahdollista (ks. edempänä kerrotut ruoansulatuskanavaan sekä sydän- ja verisuonielimistöön kohdistuvat riskit).

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla tulehduskipuläkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy tavallista useammin. Tämä koskee etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoja ja perforaatioita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

Hengityselimet

Bronkospasmeja voi esiintyä potilailla, joilla on tai on aikaisemmin ollut keuhkoastma tai allergia. Tällaisten potilaiden hoidossa flurbiprofeenin käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Muut tulehduskipuläkkeet

Flurbiprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipuläkkeiden (mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

SLE (systeeminen lupus erythematosus) ja sekamuotoinen sidekudossairaus

Systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudossairaus saattavat lisätä aseptisen meningiitin riskiä (ks. kohta 4.8). Tällaista ei kuitenkaan yleensä ilmene flurbiprofeenia sisältävien imeskelytablettien lyhytaikaisessa käytössä.

Sydän- ja verisuonielimistön sekä munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tulehduskipuläkkeiden on raportoitu aiheuttaneen munuaistoksisuutta eri muodoissa, mukaan lukien interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten vajaatoiminta. Tulehduskipuläkkeiden

käyttö voi aiheuttaa annosriippuvaista prostaglandiinien muodostumisen vähenemistä ja edistää munuaisten vajaatoiminnan syntyä. Tällaisen reaktion riski on suurimmillaan potilailla, joiden munuaisten, sydämen tai maksan toiminta on heikentynyt, jotka käyttävät diureetteja tai jotka ovat jo vähän iäkkäämpiä. Tällaista ei kuitenkaan tavallisesti havaita lyhytaikaisessa käytössä, kuten esim. flurbiprofeenia sisältävien imeskelytablettien käytön yhteydessä.

Varovaisuutta on noudatettava lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Sydän- ja verisuonielimistöön sekä aivoverenkiertoon kohdistuvat vaikutukset

Varovaisuuteen on syytä (tilanteesta keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa), kun hoito aloitetaan potilaille, joilla on joskus esiintynyt hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä tulehduskipulääkehoitojen yhteydessä on raportoitu nesteen kertymistä, hypertensiota ja eedemaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti käytettäessä) voi liittyä hieman suurentunut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Saatavilla olevat tiedot eivät riitä poissulkemaan tätä riskiä tilanteissa, joissa otetaan enintään viisi flurbiprofeenia sisältävää imeskelytablettia päivässä.

Hermostoon kohdistuvat vaikutukset

Kipulääkkeiden aiheuttama päänsärky: Jos kipulääkkeitä käytetään pitkäaikaisesti tai jos ylitetään ohjeiden mukaista annostusta, voi seurauksena olla päänsärky, jota ei saa hoitaa lisäämällä kipulääkkeen annostusta. Tällaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeen käyttö on lopetettava ja potilaan on hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Ruoansulatuskanava

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on ollut ruoansulatuskanavan sairauksia (haavainen paksusuolentulehdus, Crohnin tauti), sillä nämä sairaudet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan, on raportoitu kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä hoidon eri vaiheissa. Näihin on saattanut liittyä (mutta ei aina ole liittynyt) ennako-oireita tai aiempia vakavia ruoansulatuskanavan tapahtumia.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski lisääntyy tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa, ja riski on suurempi potilailla, joilla aiemmin on ilmennyt haavaumia (etenkin, jos niihin on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio; ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Tällaista vaikutusta ei kuitenkaan yleensä ilmene lyhytkestoisessa hoidossa, kuten Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg - imeskelytabletteja käytettäessä. Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia, ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireistaan (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta).

Potilaita on ohjeistettava noudattamaan varovaisuutta, jos he käyttävät samaan aikaan muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten oraalisia kortikosteroideja, antikoagulantteja (esim. varfariinia), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai verihiihtaleiden aggregaatiota estäviä lääkeaineita, kuten asetyylisalisyylihappoa (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalle ilmaantuu ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, flurbiprofeenin käyttö on lopetettava.

Ihoreaktiot

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu vakavia ihoreaktioita (kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä), jotka toisinaan ovat johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Flurbiprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkysoireita.

Infektiot

Koska yksittäistapauksissa on kuvattu infektioperäisten tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) ajallisessa yhteydessä systeemisten tulehduskipulääkkeiden luokkaan kuuluvien lääkkeiden käytön kanssa, potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos ilmenee merkkejä bakteeri-infektiosta tai jos tällainen infektio pahenee flurbiprofeenihoidon aikana. Antibiootin käytön aloittamista infektion hoitamiseksi on harkittava.

Jos oireet pahenevat tai uusia oireita ilmenee, on hoito arvioitava uudelleen.

Jos kyseessä on märkäinen bakteerin aiheuttama faryngiitti/tonsilliitti, potilasta on ohjeistettava olemaan yhteydessä lääkäriin hoidon uudelleenarviointia varten.

Hematologiset vaikutukset

Flurbiprofeeni saattaa estää verihutaleiden aggregaatiota, ja voi siten pidentää vuotoaikaa. Varovaisuuteen on syytä anettaessa flurbiprofeenia sisältäviä imeskelytabletteja potilaille, joilla saattaa olla taipumusta tavallisesta poikkeaviin verenvuotoihin.

Jos suussa ilmenee ärsytystä, hoito on lopetettava.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää isomaltia (E 953) ja maltitolia (E 965). Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Valmiste voi olla lievästi laksatiivinen. Energiasisältö 2,3 kcal/g maltitolia ja isomaltia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämät makuaineet (d-limoneeni ja geranioli) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flurbiprofeenin käyttöä yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa on vältettävä:	
Muut tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset COX-2-inhibiittorit	Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä haittavaikutusten riski voi lisääntyä (koskee etenkin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten haavaumia ja verenvuotoja) (ks. kohta 4.4).
Asetyylisalisyylihappo (pienet annokset)	Yhteiskäyttöä ilman lääkärin määräystä käytettävän pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (enintään 75 mg/vrk) kanssa on vältettävä, sillä haittavaikutusten riski voi suurentua (ks. kohta 4.4).

Flurbiprofeenin käytössä yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa on noudatettava varovaisuutta:	
Antikoagulantit	Tulehduskipulääkkeet saattavat lisätä antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).
Verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkeaineet	Yhteiskäyttö lisää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä (ks. kohta 4.4).
Verenpainelääkkeet (diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat)	Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden tehoa; joillakin potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät tai iäkkäät potilaat) ACE:n estäjän tai angiotensiini II-antagonistin samanaikainen käyttö syklo-oksigenaasin estäjien kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on

	<p>kuitenkin yleensä palautuva. Tästä johtuen tulehduskipulääkkeiden ja ACE:n estäjien tai angiotensiini II-antagonistien yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuraan tulisi harkita yhdistelmälääkitystä sekä määrävlein hoidon aikana.</p>
Alkoholi	Alkoholi voi lisätä haittavaikutusten riskiä ja etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotojen riskiä.
Sydänglykosidit	Tulehduskipulääkkeet saattavat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, ne voivat vähentää glomerulaarisen suodattumisen nopeutta ja nostaa glykosiditasoa plasmassa. Asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annosten säätämistä suositellaan.
Siklosporiini	Yhteiskäyttö lisää munuaistoksisuuden riskiä.
Kortikosteroidit	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski (ks. kohta 4.4).
Litium	Samanaikainen käyttö voi lisätä litiumin pitoisuutta seerumissa. Asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen säätämistä suositellaan.
Metotreksaatti	Tulehduskipulääkkeiden käyttö 24 tuntia ennen tai jälkeen metotreksaatin oton voi lisätä metotreksaatin pitoisuutta ja sen toksisia vaikutuksia.
Mifepristoni	Tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää 8–12 vuorokauteen mifepristoniannoksen jälkeen, sillä tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää mifepristonin tehoa.
Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet	Samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu verensokeriarvojen vaihtelua (suositellaan tavallista tiheämpää verensokerin seuranta).
Fenytoiini	Yhteiskäyttö voi suurentaa fenytoiinin pitoisuutta seerumissa. Asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen säätämistä suositellaan.
Kaliumia säästävät diureetit	Samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan (kaliumpitoisuuden seuranta seerumista suositellaan).
Probenesidi Sulfiinipyratsoni	Probenesidiä tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkkeet saattavat hidastaa flurbiprofeenin poistumista elimistöstä.
Kinoloniantibiootit	Eläinkokeista saadut tiedot viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet saattaisivat lisätä kinoloneihin liittyvien kouristusten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja käyttävien potilaiden kouristusriski voi olla tavallista suurempi.
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)	Yhteiskäyttö lisää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä (ks. kohta 4.4).
Takrolimuusi	Munuaistoksisuuden riski voi kasvaa, jos tulehduskipulääkkeitä ja takrolimuusia käytetään samanaikaisesti.
Tsidovudiini	Hematologisten toksisuuksien riski on tavallista suurempi, jos tulehduskipulääkkeitä ja tsidovudiinia käytetään samaan aikaan.

Toistaiseksi tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutuksia flurbiprofeenin ja tolbutamidin tai antasidien välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyy alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesin estäjien käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) sekä alkio- ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana flurbiprofeenia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää flurbiprofeenia, hänen on käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Minkä tahansa prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa

- sikiötä:
 - sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
 - munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.
- äitiä ja vastasyntynyttä (raskauden loppuvaiheessa):
 - verihituleiden aggregaation estolle ja mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle myös hyvinkin pienten annosten käytön yhteydessä
 - kohdun supistusten estymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi flurbiprofeenin käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Rajallisten tutkimustietojen perusteella flurbiprofeeni erittyy rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina eikä todennäköisesti vaikuta haitallisesti imetettävään lapseen. Koska tulehduskipulääkkeillä voi kuitenkin mahdollisesti olla haitallisia vaikutuksia imetettäviin lapsiin, flurbiprofeenin käyttöä ei suositella imettäville äideille.

Hedelmällisyys

On olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattaisivat vaikuttaa ovulaatioon ja voisivat siten heikentää naisten hedelmällisyyttä. Tällainen vaikutus korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia tämän lääkkeen mahdollisista vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole suoritettu. Huimaus ja näköhäiriöt ovat kuitenkin mahdollisia häirtäviä vaikutuksia tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Jos potilas kokee em. häirtäviä vaikutuksia, hänen ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyysoireita, joihin voi liittyä:

- epäspesifisiä allergisia reaktioita ja anafylaksiaa
- hengityselinten reaktiivisuutta, kuten astmaa, astman pahenemista, bronkospasmeja ja dyspneaa
- erilaisia ihoreaktioita, esim. kutinaa, urtikariaa, angioedeemaa ja harvemmin eksfoliativisia ja rakkulaisia ihoreaktioita (mukaan lukien epidermaalinen nekrolyysi ja *erythema multiforme*).

Tulehduskipulääkehoitojen yhteydessä on raportoitu turvotusta, korkeaa verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisesti käytettyinä) saattaa liittyä hieman suurentunut valtimotromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4). Tietoa ei ole riittävästi, jotta tällainen riski voitaisiin sulkea pois Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg -imeskelytablettien käytön yhteydessä.

Seuraavassa luettelossa ilmoitettuja haittavaikutuksia on esiintynyt itsehoitoannoksin toteutettujen, lyhytaikaisten flurbiprofeenihoitojen yhteydessä:

[Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)]

Veri ja imukudos:

Yleisyys tuntematon: anemia, trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: anafylaktinen reaktio.

Yleisyys tuntematon: yliherkkyys.

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: unettomuus.

Hermosto:

Yleinen: huimaus, päänsärky, parestesiat.

Melko harvinainen: uneliaisuus.

Sydän:

Yleisyys tuntematon: sydämen vajaatoiminta, turvotus.

Verisuonisto:

Yleisyys tuntematon: korkea verenpaine.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: nielun ärsytys

Melko harvinainen: astman paheneminen ja bronkospasmi, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, rakkulat suussa ja nielussa, nielun hypestesia.

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: ripuli, haavaumat suussa, pahoinvointi, kipu suussa, suun parestesiat, suun ja nielun kipu, epämiellyttävät tuntemukset suussa (lämmän tai polttava tunne tai pistely suussa).

Melko harvinainen: vatsan pingottuneisuus, vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen, dyspepsia, ilmavaivat, kielikipu, makuaistin häiriöt, suun tunnottomuus, oksentelu.

Maksa ja sappi:

Yleisyys tuntematon: Hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinainen: erilaiset ihottumat, kutina.

Yleisyys tuntematon: vaikeat ihoreaktioiden muodot, kuten rakkulaihottumat, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: kuume, kipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Useimmille potilaille, jotka ovat nelleet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, ei kehity muuta kuin pahoinvointia, oksentelua, keskiylävatsan kipua ja harvemmin ripulia. Tinnitus, päänsärky ja ruoansulatuskanavan verenvuodot ovat myös mahdollisia. Vakavammassa tulehduskipulääkkeiden aiheuttamassa myrkytyksessä toksisuus kohdistuu keskushermostoon ilmeten uneliaisuutena, satunnaisesti kiihottuneisuutena, näön sumenemisena, desorientaationa tai koomana. Satunnaisesti potilaille kehittyy kouristuksia. Vakavassa tulehduskipulääkkeiden aiheuttamassa myrkytyksessä voi ilmetä metabolista asidoosia ja protrombiinajan pidentymistä/INR-arvon kohoamista, jotka liittyvät todennäköisesti veressä kiertävien hyytymistekijöiden toiminnan häiriytymiseen. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita voi ilmetä. Astmaatikoilla astman paheneminen on mahdollista.

Hoito:

Hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, mukaan lukien hengitysteiden pitäminen avoimena sekä sydämen ja muiden tärkeiden elintoimintojen seuranta, kunnes ne ovat vakiintuneet.

Lääkehiilen antoa suun kautta tai mahahuuhtelua ja tarvittaessa seerumin elektrolyyttitasojen korjaamista on harkittava, jos potilasta hoidetaan yhden tunnin sisällä lääkkeen nauttimisesta tai jos nautittu määrä on mahdollisesti toksinen. Jos kouristukset toistuvat usein tai pitkittyvät, annetaan niiden hoitoon diatsepaamia tai loratsepaamia laskimoon. Astmaan annetaan keuhkoputkia laajentavia aineita. Flurbiprofeenille ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nielun sairauksien lääkkeet; muut nielen sairauksien lääkkeet

ATC-koodi: R02AX01

Vaikutusmekanismi

Flurbiprofeeni on propionihappojohdannaisiin kuuluva tulehduskipulääke, jonka vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Flurbiprofeenilla on voimakas analgeettinen, antipyreettinen ja antiinflammatorinen vaikutus ihmisellä. Keinotekoiseen sylkeen liuotetun 8,75 mg:n annoksen on osoitettu vähentävän prostaglandiinisynteesiä ihmisen hengitystiesoluvielmässä. Tutkimuksissa, joissa määritykset tehtiin kokoverestä, flurbiprofeenin todettiin olevan yhdistetty COX-1:n/COX-2:n estäjä, jolla on jonkin verran selektiivisyyttä COX-1:lle.

Prekliinisten tutkimusten mukaan flurbiprofeenin R(-)-enantiomeeri ja sille sukua olevat tulehduskipulääkkeet voivat vaikuttaa keskushermostoon; mekanismin arvellaan olevan indusoidun COX-2:n esto selkäydintasolla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nieluun paikallisesti imeskelytabletin muodossa annetun 8,75 mg:n flurbiprofeenikerta-annoksen on osoitettu lievittävän kurkkukipua sekä kurkkukipuun liittyvää turvotusta ja tulehdusta vähentämällä merkittävästi (LS Mean Difference, eli pienimpien neliosummien keskiarvojen ero millimetreissä) kurkkukivun voimakkuutta 22 minuutissa (-5,5 mm). Kivunlievitys oli suurimmillaan 70 minuutin kuluttua (-13,7 mm), ja lievitys säilyi merkittävänä 240 minuuttiin (-3,5 mm) saakka. Tämä koski sekä potilaita, joilla oli streptokokki-infektio että potilaita, joilla oli jokin muu infektio. Nielemisvaikeudet vähenivät 20 minuutissa (-6,7 mm), tämä vaikutus saavutti huipputehonsa 110 minuutin (-13,9 mm) kohdalla, ja vaikutus säilyi 240 minuuttiin (-3,5 mm) saakka. Nielun turvotuksen tunne väheni 60 minuutissa (-9,9 mm), saavutti huipputehonsa 120 minuutin (-11,4 mm) kohdalla, ja vaikutus säilyi 210 minuuttiin (-5,1 mm) 6 tunnin arviointijakson aikana.

Kaksi toistuvan annoksen tehokkuutta koskevaa tutkimusta, joissa mitattiin kivun voimakkuuden erojen summaan (Sum of Pain Intensity Differences, SPID mm*h) 24 tunnin aikana, ovat osoittaneet merkittävän vähenemisen kurkkukivun voimakkuudessa (-473,7 mm*h – -529,1 mm*h), nielemisvaikeuksissa (-458,4 mm*h – -575,0 mm*h) ja nielun turvotuksessa (-482,4 mm*h – -549,9 mm*h). Tunnin välein mitattu yhteenlaskettu kipu väheni näiden kaikkien kolmen oireen osalta tilastollisesti merkittävästi enemmän 23 tunnin ajan, ja kurkkukipu lievittyi tilastollisesti merkittävästi enemmän verrattuna lumelääkkeeseen. 24 tunnin ja 3 vuorokauden ajan toistuvasti otettujen annosten teho on myös osoitettu.

Antibiootteja streptokokki-infektion hoitoon käyttäneiden potilaiden kurkkukipu lievittyi 8,75 mg:n flurbiprofeeniannosten käytön yhteydessä tilastollisesti merkittävästi enemmän 7 tunnista eteenpäin, kun potilas käytti antibiootteja. Antibioottien käyttö potilaan nielun streptokokki-infektion hoitoon ei heikentänyt 8,75 mg:n flurbiprofeeniannoksen kipua lievittävää vaikutusta.

8,75 mg flurbiprofeenia sisältävät imeskelytabletit toivat merkittävää lievitystä (verrattuna lähtötilanteeseen) joihinkin kurkkukipuun liittyneisiin oireisiin 2 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen. Tällaisia oireita olivat yskä (50 % vs 4 %), ruokahaluttomuus (84 % vs 57 %) ja kuumeilu (68 % vs 29 %). Imeskelytabletti hajoaa suussa 5–12 minuutissa, ja sillä on mitattavissa oleva limakalvoja rauhoittava ja peittävä vaikutus 2 minuutissa.

Pediatriset potilaat

Spesifisiä pediatria tutkimuksia ei ole suoritettu. Flurbiprofeenia 8,75 mg sisältävien imeskelytablettien tehoa ja turvallisuutta koskeneisiin tutkimuksiin on osallistunut 12–17-vuotiaita lapsia, mutta pienen otoskoon takia ei voida tehdä tilastollisia päätelmiä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Flurbiprofeeni-imeskelytabletit hajoavat 5–12 minuutissa ja flurbiprofeeni imeytyy nopeasti. Veressä lääkeainetta on havaittavissa 5 minuutissa, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 40–45 minuutissa annoksen ototosta. Huippupitoisuus jää kuitenkin keskimäärin pieneksi; 1,4 mikrog/ml:ksi, mikä on noin 4,4 kertaa vähemmän kuin käytettäessä 50 mg:n tabletteja. Flurbiprofeeni voi imeytyä suuontelosta passiivisen diffuusion kautta. Imeytymisnopeus on riippuvainen lääke muodosta, eli huippupitoisuudet saavutetaan nopeammin, mutta imeytyvän lääkeaineen määrä on samankaltainen kuin vastaavasta niellystä annoksesta.

Jakautuminen

Flurbiprofeeni jakautuu nopeasti kaikkialle elimistöön ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Flurbiprofeeni metaboloituu pääosin hydroksyloitumalla, ja erittyy munuaisten kautta. Eliminaation puoliintumisaika on 3–6 tuntia. Pieniä määriä flurbiprofeenia erittyy ihmisen rintamaitoon (alle 0,05 mikrog/ml). Noin 20–25 % suun kautta otetusta flurbiprofeeniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena.

Erityispopulasryhmät

Suun kautta otettavilla flurbiprofeenitableteilla suoritetuissa tutkimuksissa ei ole raportoitu eroja iäkkäiden ja nuorten aikuisten vapaaehtoisten koehenkilöiden farmakokineettisten parametrien välillä. Alle 12-vuotiaiden lasten osalta ei ole olemassa farmakokineettisiä tietoja 8,75 mg flurbiprofeenia sisältävien imeskelytablettien käytöstä, mutta siirappi- ja peräpuikkomuotoisten valmisteiden anto ei kuitenkaan ole viitannut merkittäviin eroihin aikuisilla todettuihin parametreihin nähden.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tästä lääkevalmisteesta ei ole olemassa muita oleellisia prekliinisiä tietoja valmisteyhteenvedon muissa osissa esitettyjen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isomalti (E 953),
maltitoli (E 965),
makrogoli 300,
piparminttuöljy (makuaine sisältää allergeeneja: d-limoneeni),
sitruuna-aromi (makuaine sisältää allergeeneja: d-limoneeni ja geranioli),
hunaja-aromi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC-PVDC/Alumiini-läpipainopakkaukset pahvikotelossa.

Pakkaus koot: 8, 12, 16, 20, 24 imeskelytablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.6.2022

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje sugtablett innehåller 8,75 mg flurbiprofen.

Hjälpämnen med känd effekt:

Isomalt (E 953): 2 046,16 mg/sugtablett

Maltitol (E 965): 427,67 mg/sugtablett

Smakämnen som innehåller med allergener (citronsmak och pepparmyntsolja)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sugtablett.

Klar (genomskinlig) eller gulskiftande, rund sugtablett med en diameter på 19 ± 1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter är avsedda för kortvarig symtomlindring vid halsont hos vuxna och barn över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna och barn över 12 år

En sugtablett får långsamt lösas upp i munnen med 3–6 timmars mellanrum enligt behov. Högst 5 sugtabletter inom en period på 24 timmar.

Detta läkemedel ska användas i högst 3 dagar.

Pediatrisk population

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter är inte avsedda för barn under 12 år.

Äldre

Någon allmän dosrekommendation kan inte lämnas då den kliniska erfarenheten till dags dato är begränsad. Äldre patienter löper ökad risk att drabbas av de allvarliga konsekvenserna av biverkningar (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Bruk av flurbiprofen är kontraindicerat vid svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Bruk av flurbiprofen är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) vid svår leversvikt (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För användning i munhålan. Endast för kortvarigt bruk.

I likhet med alla sugtabletter, ska Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter flyttas runt i munnen medan man suger på den för att undvika lokal irritation.

4.3 Kontraindikationer

Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter är kontraindicerade i följande situationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som tidigare upplevt överkänslighetsreaktioner (t.ex. astma, bronkospasm, rinit, angioödem eller urtikaria) i samband med acetylsalicylsyra eller något annat antiinflammatoriskt smärtstillande medel (NSAID).
- Aktuell eller tidigare upplevt, återkommande peptiskt sår/blödning i magtarmkanalen (två eller flera separata episoder med bekräftad ulceration) och intestinal ulceration.
- Tidigare blödning eller perforation i magtarmkanalen, svår kolit, blödning eller hematopoetiska störningar i samband med tidigare NSAID-behandling.
- Sista trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.6).
- Svår hjärtsvikt, svår njur- eller leversvikt (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Förekomsten av biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektivt symtomlindrande dos under kortast möjliga tid (se närmare information om magtarmkanal och kardiovaskulära effekter längre fram).

Äldre

Biverkningsfrekvensen för NSAID-läkemedel är ökad hos äldre patienter. Detta gäller särskilt gastrointestinala blödningar och perforationer, vilka kan ha dödlig utgång.

Andningsbesvär

Bronkospasmer kan utlösas hos personer med aktuell eller tidigare bronkialastma eller allergiska sjukdomar. Försiktighet ska iakttas vid användandet av flurbiprofen hos dessa patienter.

Övriga NSAID-läkemedel

Ett samtidigt bruk av flurbiprofen och andra NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, ska undvikas (se avsnitt 4.5).

SLE (systemisk lupus erythematosus) och blandad bindvävssjukdom

Patienter med SLE och olika typer av bindvävssjukdom kan ha en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8), men denna effekt förekommer i regel inte vid användning av läkemedel begränsade till kortvarig användning, såsom sugtabletter med flurbiprofen.

Kardiovaskulär, renal och hepatisk funktionsnedsättning

NSAID-läkemedel har rapporterats orsaka nefrototoxicitet i olika former, inklusive interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt. Administrering av NSAID-preparat kan orsaka en dosberoende reduktion i bildningen av prostaglandiner och främja uppkomsten av njursvikt. De patienter som löper störst risk för denna reaktion är patienter med nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, leverdysfunktion, patienter som tar diuretika och äldre patienter, men denna effekt förekommer i regel inte vid användning av läkemedel begränsade till kortvarig användning, såsom sugtabletter med flurbiprofen.

Försiktighet krävs hos patienter med lindrig eller måttlig leversvikt (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Försiktighet (diskussion med läkare eller apotekspersonal) krävs före behandling av patienter med hypertoni och/eller hjärtsvikt i anamnesen eftersom vätskeretention, hypertoni och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-preparat (särskilt i höga doser och vid långvarig behandling) kan vara förenad med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Det finns inte tillräckligt med data för att utesluta en sådan risk för flurbiprofen vid den maximala dygnsdosen på 5 sugtabletter.

Inverkan på nervsystemet

Analgetikainducerad huvudvärk: Vid långvarig användning av analgetika eller användning som inte följer reglerna, kan huvudvärk uppträda, vilken inte får behandlas med ökad läkemedelsdos. I dessa fall ska behandlingen med NSAID avbrytas och patienten uppsöka läkare.

Magtarmkanalen

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan ha dödlig utgång, har rapporterats för alla NSAID-preparat, vid vilken tidpunkt som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare historia av allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid högre NSAID-doser, hos patienter med ulcus i anamnesen, särskilt om tillståndet komplicerats av blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre. Denna effekt förekommer dock i regel inte vid användning av läkemedel begränsade till kortvarig användning, såsom exempelvis Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter. Patienter med GI-toxicitet i anamnesen ska rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinal blödning) till sjukvårdspersonalen, i synnerhet om de är litet äldre.

Patienter som samtidigt använder läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytaggregationshämmande medel (såsom acetylsalicylsyra) ska uppmanas att vara försiktiga (se avsnitt 4.5).

Vid gastrointestinal blödning eller ulceration hos patienter som får flurbiprofen ska behandlingen avbrytas.

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa fatala, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID-preparat (se avsnitt 4.8). En behandling med flurbiprofen ska sättas ut vid första förekomst av hudutslag, slemhinnelesioner eller annat tecken på överkänslighet.

Infektioner

Eftersom enstaka fall av exacerbation av infektiösa inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fascit) har beskrivits i tidsmässig anslutning till användning av systemiska NSAID-preparat som läkemedelsklass, ska patienten uppmanas att omedelbart konsultera läkare om tecken på en bakterieinfektion uppträder eller förvärras under behandlingen med flurbiprofen. Insättande av antiinfektiös antibiotikabehandling bör övervägas.

Om symtomen förvärras eller om nya symtom uppträder ska behandlingen med flurbiprofen omprövas.

Vid bakteriell faryngit/tonsillit med varutsöndring ska patienten uppmanas att kontakta läkare eftersom behandlingen behöver omprövas.

Hematologiska effekter

Flurbiprofen kan ha en trombocyttaggregationshämmande effekt och förlänga blödningstiden. Flusils hunajasitruuna 8,75 mg sugtabletter ska användas med försiktighet hos patienter med förhöjd blödningsrisk.

Om irritation i munnen uppträder, skall behandlingen avbrytas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller isomalt och maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans. Kan ha en mild laxerande effekt. Kalorivärde 2,3 kcal/g maltitol och isomalt.

Detta läkemedel innehåller smakämnen med d-limonene och geraniol som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flurbiprofen ska undvikas i kombination med följande ämnen:	
Övriga NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare	Ett samtidigt bruk av två eller flera NSAID-läkemedel ska undvikas eftersom detta kan öka risken för biverkningar, och särskilt då risken för gastrointestinala biverkningar såsom sår och blödningar (se avsnitt 4.4).
Acetylsalicylsyra (i låg dos)	Kombination ska undvikas i fall där lågdosbehandling (högst 75 mg/dag) med acetylsalicylsyra inte ordinerats av läkare, då kombinationen kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Flurbiprofen ska användas med försiktighet i kombination med följande ämnen:	
Antikoagulantia	NSAID-läkemedel kan öka effekten hos antikoagulantia som t.ex. warfarin (se avsnitt 4.4).
Trombocyttaggregationshämmare	Ett samtidigt bruk ökar risken för gastrointestinala sår och blödningar (se avsnitt 4.4).
Antihypertensiva medel (diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorblockerare)	NSAID-läkemedel kan minska effekten hos diuretika och andra antihypertensiva medel; hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig tillförsel av ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive akut njurinsufficiens, som vanligen är reversibel. Kombinationen ska därför användas med försiktighet, särskilt till äldre patienter. Patienterna ska hydreras adekvat och njurfunktionen bör monitoreras när behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingstiden.
Alkohol	Kombinationen kan öka risken för biverkningar, och särskilt risken för blödningar i magtarmkanalen.
Hjärtglykosider	NSAID-läkemedel kan förvärra hjärtsvikt, sänka den glomerulära filtrationshastigheten och öka glykosidhalten i plasma. Adekvat monitorering och,

	vid behov, dosjustering rekommenderas.
Ciklosporin	Kombinationen medför ökad risk för njurtoxicitet.
Kortikosteroider	Kan öka risken för biverkningar, särskilt i magtarmkanalen (se avsnitt 4.4).
Litium	Kombinationen kan öka halten av litium i serum. Adekvat monitorering och, vid behov, dosjustering rekommenderas.
Metotrexat	NSAID-läkemedel 24 timmar före eller efter en dos metotrexat kan öka metotrexathalten och dess toxiska effekter.
Mifepriston	NSAID-läkemedel får inte användas inom 8 - 12 dagar efter mifepriston, eftersom NSAID-läkemedlen kan minska effekten av mifepriston.
Orala antidiabetika	Förändringar i blodsockerhalten har rapporterats vid samtidig användning (tätare blodsockerkontroll rekommenderas).
Fenytoin	Kombinationen kan öka fenytoinhalten i serum. Adekvat monitorering och, vid behov, dosjustering rekommenderas.
Kaliumsparande diuretika	Ett samtidigt bruk kan orsaka hyperkalemi (kontroll av kaliumhalten i serum rekommenderas).
Probenecid Sulfinpyrazon	En kombination med läkemedel som innehåller probenecid eller sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av flurbiprofen.
Kinolonantibiotika	Resultat från djurförsök tyder på att NSAID-läkemedel kan öka risken för krampanfall förknippade med kinoloner. Patienter som tar NSAID och kinolonantibiotika kan ha en ökad risk för krampanfall.
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel)	Kombinationen leder till en ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar (se avsnitt 4.4).
Takrolimus	En samtidig administrering av NSAID och takrolimus kan möjligen leda till en ökad risk för njurtoxicitet.
Zidovudin	NSAID i kombination med zidovudin leder till en ökad risk för hematologisk toxicitet.

Inga studier har hittills visat på några interaktioner mellan flurbiprofen och tolbutamid eller antacida.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ effekt på graviditet och/eller embryonal/fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för hjärtmissbildningar och gastroschis efter intag av någon prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökar från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförelse av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära sådana, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Under den första och andra trimestern av en graviditet ska flurbiprofen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om flurbiprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller om läkemedlet ges under den första och andra trimestern av en graviditet, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern av en graviditet kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta

- fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (alltför tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertoni)
 - störd njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.
- modern (vid graviditetens slut) och den nyfödda bebisen för:
 - en möjlig förlängning av blödningstiden p.g.a. den antiaggregationseffekt som kan förekomma redan vid mycket låga doser
 - en hämning av uteruskontraktionerna, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Ovanstående medför att flurbiprofen är kontraindicerat under den tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

I begränsade studier har flurbiprofen påvisats i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer som sannolikt inte påverkar det ammade spädbarnet negativt. På grund av möjliga biverkningar orsakade av NSAID hos ammade spädbarn, rekommenderas emellertid flurbiprofen inte till ammande mödrar.

Fertilitet

Det finns vissa belegg för att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan orsaka nedsättning av kvinnors fertilitet genom en påverkan på ägglossningen. Denna effekt är reversibel vid utsättande av behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande eventuell inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel och synstörningar är dock möjliga biverkningar i samband med användning av NSAID. Om patienten känner av dessa biverkningar, ska hen inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Överkänslighetsreaktioner mot NSAID-läkemedel har rapporterats. Sådana reaktioner kan vara:

- ospecifika allergiska reaktioner och anafylaxi
- reaktivitet i luftvägarna, t.ex. astma, förvärrad astma, bronkospasm, dyspné
- olika hudreaktioner, såsom klåda, urtikaria, angioödem och, mer sällsynt, exfoliativa och bullösa dermatoser (inklusive epidermal nekrolys och *erythema multiforme*).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandlingar.

Data från kliniska prövningar samt epidemiologiska data tyder på att användningen av vissa NSAID-preparat (särskilt i höga doser och vid långvarig behandling) kan vara förenad med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4). Det finns inte tillräckliga data för att utesluta en sådan risk för Flusils hunaja-sitruuna 8,75 mg sugtabletter.

Följande förteckning omfattar de biverkningar som uppträtt vid kortvarig användning av receptfria doser av flurbiprofen:

[Mycket vanliga (> 1/10), vanliga (> 1/100, < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100); sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)].

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: anemi, trombocytopeni.

Immunsystemsjukdomar:

Sällsynta: anafylaktisk reaktion.

Ingen känd frekvens: överkänslighet.

Psykiatriska sjukdomar:

Mindre vanliga: insomni.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, huvudvärk, parestesier.

Mindre vanliga: somnolens.

Hjärtsjukdomar:

Ingen känd frekvens: hjärtsvikt och ödem.

Vaskulära sjukdomar:

Ingen känd frekvens: hypertoni.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar:

Vanliga: halsirritation

Mindre vanliga: försämring av astma och bronkospasm, dyspné, väsande andning, orofaryngeala blåsor, faryngeal hypoestesi.

Magtarmkanalen:

Vanliga: diarré, munsår, illamående, oral smärta, oral parestesi, orofaryngeal smärta, oralt obehag (varm eller brännande känsla eller stickningar i munnen).

Mindre vanliga: utspänd buk, buksmärta, förstoppning, muntorrhet, dyspepsi, flatulens, glossodyn, dysgeusi, oral dysestesi, kräkningar.

Lever och gallvägar:

Ingen känd frekvens: hepatit.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: olika typer av hudutslag, pruritus.

Ingen känd frekvens: svåra former av hudreaktioner såsom bullösa reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället:

Mindre vanliga: feber, smärta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

De flesta patienter som har intagit kliniskt betydelsefulla mängder NSAID-medel utvecklar inte mer än illamående, kräkningar, epigastrisk smärta eller, i mer sällsynta fall, diarré. Tinnitus, huvudvärk och

gastrointestinala blödningar kan också förekomma. Vid allvarigare förgiftning med NSAID ses toxicitet i centrala nervsystemet manifesterad som dåsighet, ibland som upphetsning, dimsyn och förvirring eller koma. I enstaka fall kan patienterna utveckla kramper. Vid allvarlig förgiftning med NSAID kan metabol acidosis förekomma och protrombintiden/INR förlängas, troligen på grund av en rubbning i aktiviteten hos cirkulerande koagulationsfaktorer. Akut njursvikt och leverskador kan också förekomma. Förvärrad astma är möjlig hos astmatiker.

Behandling:

Behandlingen ska vara symtomatisk och understödande samt inbegripa upprätthållandet av fria luftvägar och övervakning av hjärt- och övriga vitala funktioner tills patienten är stabil.

Oral administrering av aktivt kol eller ventrikelsköljning ska övervägas och, vid behov, även en korrigerande av serumelektrolyter om patienten inkommer inom en timme efter intagandet av en potentiellt toxisk mängd. Frekventa eller utdragna krampanfall ska behandlas med intravenöst diazepam eller lorazepam. Bronkvidgande medel administreras vid astma. Det finns ingen specifik antidot mot flurbiprofen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid sjukdomar i strupe och svalg; övriga medel vid sjukdomar i strupe och svalg

ATC-kod: R02AX01

Verkningsmekanism

Flurbiprofen är ett NSAID-läkemedel som tillhör gruppen propionsyraderivat, vilka verkar genom en hämning av prostaglandinsyntesen.

Farmakodynamisk effekt

Hos människan har flurbiprofen potenta analgetiska, antipyretiska och antiinflammatoriska egenskaper och en dos på 8,75 mg upplöst i konstgjord saliv har visats kunna reducera prostaglandinsyntesen i odlade humana luftvägsceller. Enligt studier med helblodsanalys är flurbiprofen en blandad COX-1/COX-2-hämmare med viss selektivitet för COX-1.

Prekliniska studier tyder på att R(-)-enantiomeren av flurbiprofen och besläktade NSAID-preparat kan inverka på det centrala nervsystemet. Föreslagen mekanism är en hämning av inducerat COX-2 på ryggmärgsnivå.

Klinisk effekt och säkerhet

En engångsdos på 8,75mg flurbiprofen given lokalt i svalget i form av en sugtablett uppvisade lindring av halsont, inklusive svullnad och inflammation, genom en signifikant (LS Mean Difference, d.v.s. skillnaden i minsta kvadrat medelvärde i millimeter) reduktion av svalgsmärtans intensitet fr.o.m. 22 minuter (-5,5 mm) upp till en maximal effekt vid 70 minuter (-13,7 mm). Smärtlindringen förblev signifikant i upp till 240 minuter (-3,5 mm) hos både patienter med och utan streptokockinfektion. Sväljsvårigheterna lindrades efter 20 minuter (-6,7 mm), uppnådde maximal effekt vid 110 minuter (-13,9 mm), och effekten varade i 240 minuter (-3,5 mm), medan en reduktion i känslan av halssvullnad lindrades vid 60 minuter (-9,9 mm), uppnådde maximal effekt vid 120 minuter (-11,4 mm) och varade i upp till 210 minuter (-5,1 mm) under 6 timmars utvärdering.

Två effektivitetsstudier av flerdosadministrering uppmätt av Sum of Pain Intensity Differences (SPID mm*h) under 24 timmar, visade på en signifikant reduktion av svalgsmärtans intensitet (-473,7 mm*tim. till -529,1 mm*tim.), sväljsvårigheter (-458,4mm*tim. till -575,0 mm*tim.) och svalgsvullnad (-482,4 mm*tim. till -549,9 mm*tim.). En statistisk signifikant ackumulerad reduktion av smärta sågs vid varje timintervall

under 23 timmar för alla tre mätparametrar jämfört med placebo. Effekten av flerdosadministrering efter 24 timmar och under 3 dagar har också visats.

Hos patienter som behandlades med antibiotika för streptokockinfektion konstaterades en statistiskt signifikant förbättring av lindrandet av svalgsmärtan för flurbiprofen 8,75 mg från 7 timmar och framåt efter antibiotikaintag. Den analgetiska effekten av flurbiprofen 8,75 mg reducerades inte av antibiotikaintaget vid behandling av patienter med streptokockinfektion.

Två timmar efter initialdosen, gav 8,75 mg flurbiprofen i form av sugtabletter en signifikant lindring av symtom associerade med halsont (jämfört mot utgångsläget). Detta inkluderar hosta (50 % vs 4 %), aptitlöshet (84 % vs 57 %) och feberkänsla (68 % vs 29 %). Sugtablettens löses upp i munhålan inom 5–12 minuter och ger en mätbar lugnande och intäckande effekt på slemhinnorna inom 2 minuter.

Pediatrik population

Inga specifika pediatrika studier har genomförts. Effekt- och säkerhetsstudier gällande flurbiprofen 8,75mg sugtabletter har inkluderat barn i åldern 12–17 år, men det begränsade antalet unga deltagare gör att inga statistiska slutsatser kan dras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sugtablettorna löses upp på 5–12 minuter och flurbiprofenet absorberas snabbt. Läkemedlet kan, påvisas i blodet efter 5 minuter och plasmakoncentrationerna når sitt högsta värde 40–45 minuter efter administrering. Toppkoncentrationerna stannar dock kvar på en genomsnittligt låg nivå av 1,4 µg/ml, vilket är cirka 4,4 gånger lägre än efter en tabletdos på 50 mg. Flurbiprofen kan absorberas direkt ur munhålan via passiv diffusion. Absorptions hastigheten beror på läkemedelsformen, vilket innebär att toppkoncentrationerna uppnås snabbare än då motsvarande doser sväljs ned, men mängden läkemedel som absorberas är dock i samma storleksklass vid bägge administreringsätten.

Distribution

Flurbiprofen distribueras snabbt i hela kroppen och binds i hög grad till plasmaproteinerna.

Metabolism/Eliminering

Flurbiprofen metaboliseras huvudsakligen genom hydroxylering och utsöndras via njurarna. Halveringstiden i eliminationsfasen är 3 till 6 timmar. Flurbiprofen utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk (mindre än 0,05 µg/ml). Cirka 20–25 % av en oral flurbiprofendos utsöndras i oförändrad form.

Särskilda patientgrupper

Inga skillnader vad gäller farmakokinetiska parametrar har rapporterats mellan äldre och unga vuxna frivilliga efter oral administrering av flurbiprofentabletter. Inga farmakokinetiska data har tagits fram för barn under 12 år efter administrering av sugtabletter med 8,75 mg flurbiprofen, men varken administrering av flurbiprofensirap eller suppositorier har visat på några signifikanta skillnader vad gäller farmakokinetiska parametrar jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga andra prekliniska data av relevans utöver de uppgifter som anges i andra avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isomalt (E 953),
maltitol (E 965),
makrogol 300,
pepparmyntsolja (smakämnet som innehåller allergener (d-limonene),
citronarom (smakämnet som innehåller allergener (d-limonene och geraniol),
honungsarom.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC-PVDC/aluminium i pappkartong.

Förpackningsstorlekar: 8, 12, 16, 20, 24 sugtabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Myyntiluvan myöntamisen päivämäärä: 27.6.2022

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.11.2022