

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strefen Orange 8,75 mg imeskelytabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi imeskelytabletti sisältää 8,75 mg flurbiprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Isomalti (E 953)

2 033,29 mg/imeskelytabletti

Nestemäinen maltitoli (E 965)

509,31 mg/imeskelytabletti

Makuaineet (sisältävät allergeeneja; appelsiiniaromissa)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Imeskelytabletti

Pyöreä, valkoinen tai vaaleankeltainen halkaisijaltaan 19 mm:n kokoinen imeskelytabletti, jonka molemmille puolille on kaiverrettu kuvio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Strefen Orange 8,75 mg -imeskelytabletit on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille lyhytaikaiseen kurkkukivun oireiden lievitykseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Yksi imeskelytabletti imeskellään/annetaan liueta hitaasti suussa joka 3.–6. tunti tarpeen mukaan. Korkeintaan 5 imeskelytablettia 24 tunnin aikana.

Valmistetta suositellaan käytettäväksi enintään 3 vuorokauden ajan.

Lapset: Valmiste ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät: Yleistä annostussuositusta ei voida antaa, koska kliininen käyttökokemus on toistaiseksi vähäistä. Iäkkäillä potilailla haittavaikutusten aiheuttamien vakavien seuraamusten riski on suurentunut.

Heikentynyt maksan toiminta: Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse pienentää. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille flurbiprofeeni on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt munuaisten toiminta: Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse pienentää. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille flurbiprofeeni on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suuonteloon. Vain lyhytaikaiseen käyttöön.

Kuten kaikkia imeskelytabletteja, myös Strefen Orange 8,75 mg -imeskelytabletteja on liikuteltava suussa imeskelyn aikana paikallisen ärsytyksen välttämiseksi.

On käytettävä pienintä oireiden lievittämiseen tarvittavaa tehokasta annosta niin lyhyen aikaa kuin mahdollista (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys flurbiprofeenille 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 uusiutunut peptinen ulkus/maha-suolikanavan verenvuoto (vähintään kaksi varmistettua erillistä ulkusepisodia) ja suolistohaavat.
- Aikaisemmin sairastettu maha-suolikanavan verenvuoto tai perforaatio, vaikea koliitti, aikaisempaan tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyneet verenvuotosairaudet tai hematopoeettiset häiriöt.
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä oireiden lievittämiseen tehokasta annosta niin lyhyen aikaa kuin mahdollista.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä tulehduskipulääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy useammin, erityisesti maha-suolikanavan verenvuotoa ja perforaatiota, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

Hengityselimet:

Bronkospasmiä voi esiintyä useammin potilailla, joilla on tai on aikaisemmin ollut keuhkoastma tai allergia. Flurbiprofeeni-imeskelytabletteja on käytettävä varoen näille potilaille.

Muut tulehduskipulääkkeet:

Flurbiprofeeni-imeskelytablettien käyttöä samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät, kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

SLE ja sekamuotoinen sidekudossairaus:

Systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudossairaus saattavat lisätä aseptisen meningiitin riskiä (ks. kohta 4.8). Tällaista ei kuitenkaan tavallisesti havaita flurbiprofeeni-imeskelytablettien lyhytaikaisessa käytössä.

Sydän- ja verisuonisairaudet sekä munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

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

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa annosriippuvaista prostaglandiinien muodostumisen vähentymistä ja edistää munuaisten vajaatoimintaa. Suurin tämän reaktion vaara on potilailla, joiden munuaisten, sydämen tai maksan toiminta on heikentynyt, sekä diureetteja käyttävillä tai iäkkäillä

potilailla. Tällaista ei kuitenkaan tavallisesti havaita flurbiprofeeni-imeskelytablettien lyhytaikaisessa käytössä.

Sydämeen ja verisuoniin sekä aivoverenkiertoon kohdistuvat vaikutukset:

Hoidon aloittamisessa on oltava varovainen (keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa), jos potilaalla on aiemmin ollut korkeaa verenpainetta ja/tai sydämen vajaatoimintaa, koska tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on raportoitu nesteen kertymistä elimistöön, korkeaa verenpainetta ja turvotusta.

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. Tällaisen riskin poissulkemiseksi ei ole tarpeeksi tietoa, kun flurbiprofeenia käytetään enintään 5 tablettia päivässä.

Maksa:

Lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hermosto:

Kipulääkkeiden aiheuttama päänsärky. Käytettäessä kipulääkkeitä pitkäaikaisesti tai ylitettäessä ohjeiden mukainen annostus voi ilmetä päänsärkyä, jota ei saa hoitaa lisäämällä kipulääkkeen annostusta.

Maha-suolikanava:

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on ollut maha-suolikanavan sairauksia (ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti), koska nämä sairaudet voivat pahentua (ks. kohta 4.8). Maha-suolikanavan 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.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski lisääntyy tulehduskipulääkkeiden annosten suurentuessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin haavaumia, erityisesti jos näihin on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Tällaista vaikutusta ei kuitenkaan ole havaittu lyhytkestoisessa hoidossa, kuten flurbiprofeenia sisältäviä imeskelytabletteja käytettäessä. Jos potilaalla on ollut aiemmin maha-suolikanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti maha-suolikanavan verenvuodosta).

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

Jos potilaalle ilmenee maha-suolikanavan verenvuotoa tai haavaumia, flurbiprofeenin käyttö on lopetettava.

Ihon haittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyneitä ihoreaktioita, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Flurbiprofeeni-imeskelytablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkysoireita.

Tulehdukset:

Koska yksittäisissä tapauksissa on kuvattu infektiivisten 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 tällainen infektio pahenee flurbiprofeenihoiton aikana. Antibiootin käytön aloittamista infektion hoitoon on harkittava.

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

Tätä lääkehoitoa saa jatkaa enintään 3 vuorokauden ajan.

Hematologiset vaikutukset

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin flurbiprofeeni saattaa estää verihytaleiden aggregaatiota, ja voi siten pidentää vuotoaikaa. Varovaisuuteen on syytä annettaessa flurbiprofeenia sisältäviä imeskelytabletteja potilaille, joilla saattaa olla taipumusta tavallisesta poikkeaviin verenvuotoihin.

Sokeri-intoleranssi:

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Muut varoitukset:

Tämä lääkevalmiste sisältää isomaltia ja maltitolia, jotka voivat olla lievästi laksatiivisia, kun käytetään useita imeskelytabletteja päivässä.

Sekä isomaltin että maltitolin energiasisältö on 2,3 kcal/g.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämät makuaineet sisältävät ainesosia (sitraali, sitronelli, d-limoneeni, geranioli ja linaloli), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Jos oireet pahenevat tai uusia oireita ilmenee, hoitoa on harkittava uudelleen.

Jos suussa ilmenee ärsytystä, hoito on lopetettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flurbiprofeenin käyttöä on <u>vältettävä</u> samanaikaisesti:	
<i>Muut tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät</i>	Vältä kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä, koska haittavaikutusten riski voi lisääntyä (erityisesti ruoansulatuskanavan haittatapahtumat, kuten haavaumat ja verenvuoto) (ks. kohta 4.4).
<i>Asetyylisalisyylihappo (pieni annos)</i>	Ilman lääkärin määräystä käytettävän pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (korkeintaan 75 mg/vrk) kanssa, koska haittavaikutusten riski voi lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Flurbiprofeenin käytössä yhdistelmänä seuraavien kanssa on noudatettava <u>varovaisuutta</u>:	
<i>Antikoagulantit</i>	Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä veren hyytymistä estävien lääkkeiden, kuten varfariinin, vaikutuksia (ks. kohta 4.4).
<i>Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet</i>	Ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon lisääntynyt riski (ks. kohta 4.4).
<i>Verenpainelääkkeet (diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat):</i>	Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien vaikutusta ja muut verenpainelääkkeet voivat lisätä syklo-oksigenaasin estosta aiheutuvaa munuaistoksisuutta, erityisesti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava).
<i>Alkoholi</i>	Voi lisätä haittavaikutusten riskiä, erityisesti maha-suolikanavan verenvuotoa.
<i>Sydänglykosidit</i>	Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, pienentää glomerulusten suodatusnopeutta ja lisätä glykosidipitoisuutta plasmassa – asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista suositellaan.
<i>Siklosporiini</i>	Lisääntynyt munuaistoksisuuden riski.
<i>Kortikosteroidit</i>	Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski (ks. kohta 4.4).
<i>Litium</i>	Voi lisätä litiumin pitoisuuksia seerumissa – asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista suositellaan.
<i>Metotreksaatti</i>	Tulehduskipulääkkeiden anto 24 tuntia ennen metotreksaatin antoa tai 24 tuntia sen jälkeen voi johtaa metotreksaatin pitoisuuksien kohoamiseen ja lisätä sen toksisia vaikutuksia.
<i>Mifepristoni</i>	Tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää 8–12 vuorokauden mifepristonin annon jälkeen, koska tulehduskipulääkkeiden anto voi heikentää mifepristonin vaikutusta.
<i>Oraaliset diabeteslääkkeet</i>	Veren glukoosipitoisuuden vaihtelua on raportoitu (tiheämpää seuranta suositellaan).
<i>Fenytoiini</i>	Fenytoiinin pitoisuus seerumissa voi suurentua – asianmukaista seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista suositellaan.
<i>Kaliumia säästävät diureetit</i>	Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hyperkalemiaa
<i>Probenesidi Sulfiinipyratsoni</i>	Probenesidia tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkevalmisteet voivat hidastaa flurbiprofeenin erittymistä.
<i>Kinoloniantibiootit</i>	Eläinkokeet viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloniantibioottien käyttöön liittyvien kouristusten riskiä. Tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja käytävillä potilailla voi olla lisääntynyt riski saada kouristuksia.
<i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</i>	Ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuodon lisääntynyt riski (ks. kohta 4.4).
<i>Takrolimuusi</i>	Munuaistoksisuuden riski voi lisääntyä, kun tulehduskipulääkkeitä käytetään takrolimuusin kanssa.
<i>Tsidovudiini</i>	Hematologisen toksisuuden riski lisääntyy, kun tulehduskipulääkkeitä käytetään tsidovudiinin kanssa.

Tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia flurbiprofeenin ja tolbutamidin tai flurbiprofeenin ja antasidien välillä.

Pediatriset potilaat

Lisätietoja ei ole saatavilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Prostaglandiinisynteesin inhibiitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin 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 prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria 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, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (valtimotiehyen enneaikainen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa saattaa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mitä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten estymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi flurbiprofeeni on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys:

Suppeiden tutkimusten mukaan flurbiprofeeni erittyy rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina eikä todennäköisesti vaikuta haitallisesti imetettävään lapseen. Koska tulehduskipulääkkeillä voi kuitenkin mahdollisesti olla haitallisia vaikutuksia imetettäviin lapsiin, Strefen Orange -imeskelytabletteja ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys:

On jonkin verran näyttöä, että syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat vaikuttaa ovulaatioon ja siten heikentää naisen hedelmällisyyttä. Tällainen vaikutus korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tulehduskipulääkkeiden yhteydessä voi ilmetä huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä. Jos potilas kokee tällaisia haittavaikutuksia, hänen ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yliherkkyyksireaktioita tulehduskipulääkkeille on raportoitu ja niitä voivat olla:

- epäspesifiset allergiset reaktiot ja anafylaksia
- hengityselinten reaktiot, esim. astma, astman paheneminen, bronkospasmi, dyspnea

(c) erilaiset ihoreaktiot, esim. kutina, urtikaria, angioedeema ja harvemmin eksfoliativiset ja rakkulaiset ihotaudit (mukaan lukien epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme).

Tulehduskipulääkehoidon 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 käytettynä) saattaa liittyä hieman suurentunut valtimoiden tromboottisten tapahtumien (esimerkiksi sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4). Tietoa ei ole riittävästi, jotta tällainen riski voitaisiin sulkea pois Strefen Orange 8,75 mg -imeskelytablettien käytössä.

Seuraavassa listattuja haittavaikutuksia on ilmennyt käytettäessä flurbiprofeenia lyhytaikaisesti itsehoitoannoksina:

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 arviointiin).

Veri ja imukudos:

Tuntematon: Anemia, trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Anafylaktinen reaktio.

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: Unettomuus.

Sydän ja verisuonisto sekä aivoverenkierto:

Tuntematon: Turvotus, korkea verenpaine ja sydämen vajaatoiminta.

Hermosto:

Yleinen: Huimaus, päänsärky ja parestesiat.

Melko harvinainen: Uneliaisuus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: Kurkun ärsytys

Melko harvinainen: Astman paheneminen ja bronkospasmi, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, suunielun rakkulat, nielun hypestesia.

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: Ripuli, haavaumat suussa, pahoinvointi, kipu suussa, suun parestesiat, suunielun kipu, epämiellyttävät tuntemukset suussa (lämmin tai polttava tunne tai pistely suussa).

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

Maksa ja sappi:

Tuntematon: Hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinainen: Erilaiset ihottumat, kutina.

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 nielleet kliinisesti merkittäviä määriä tulehduskipulääkkeitä, ei kehity muuta kuin pahoinvointia, oksentelua, keskiylävatsan kipua tai harvemmin ripulia. Tinnitus, päänsärky ja ruoansulatuselimistön verenvuoto ovat myös mahdollisia. Vakavammassa tulehduskipulääkkeiden aiheuttamassa myrkytyksessä toksisuus kohdistuu keskushermostoon ilmeten uneliaisuutena, satunnaisesti kiihottuneisuutena, näön sumentumisena, 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 maksavaurio voi ilmetä. Astmaattikoilla astman paheneminen on mahdollista.

Hoito:

Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa mukaan lukien hengitysteiden pitäminen avoimina sekä sydämen ja muiden tärkeiden elintoimintojen seuranta, kunnes ne ovat vakiintuneet. Lääkehäilän antoa suun kautta tai mahahuuhtelua ja tarvittaessa seerumin elektrolyyttien 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 nielun sairauksien lääkkeet.
ATC-koodi: R02AX01

Flurbiprofeeni on propionihappojohdannaisiin kuuluva tulehduskipulääke, joka vaikuttaa estämällä prostaglandiinisynteesiä. Flurbiprofeenilla on voimakas analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus ihmisellä. Keinotekoiseen sylkeen liuotetun 8,75 mg:n annoksen on osoitettu vähentävän prostaglandiinisynteesiä ihmisen hengitystiesoluviljelmässä. 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.

Nieluun paikallisesti annetun 8,75 mg:n flurbiprofeenikerta-annoksen on osoitettu lievittävän kurkkukipua sekä kurkkukipuun liittyvää turvotusta ja tulehdusta vähentämällä merkitsevästi (pienimmän neliösumman keskimääräinen ero) kurkkukivun voimakkuutta 22 minuutissa (-5,5 mm) siten, että kivunlievitys oli suurimmillaan 70 minuutissa (-13,7 mm) ja säilyi merkitsevästi 240 minuuttiin (-3,5 mm) saakka. Tämä koski potilaita myös riippumatta siitä, oliko heillä streptokokki-infektio, jolloin nielimisvaikeudet vähenivät 20 minuutissa (-6,7 mm), ja vaikutus oli voimakkaimmillaan 110 minuutissa (-13,9 mm) ja säilyi 240 minuuttiin (-3,5 mm) saakka. Kurkun turvotuksen tunne väheni 60 minuutissa (-9,9 mm), vaikutus oli voimakkaimmillaan 120 minuutissa (-11,4 mm) ja säilyi 210 minuuttiin (-5,1 mm) saakka.

Toistuvan annoksen tehon arviointi kivun voimakkuudessa havaittavaa eroa mittaamalla (Sum of Pain Intensity Differences, SPID) 24 tunnin ajan osoitti merkitsevää vähenemistä kurkkukivun voimakkuudessa (-473,7 mm*h - -529,1 mm*h), nielimisvaikeuksissa (-458,4 mm*h - -575,0 mm*h) ja kurkun turvotuksessa (-482,4 mm*h - -549,9 mm*h), ja tunnin välein mitattu yhteenlaskettu kipu väheni näiden kaikkien kolmen oireen osalta tilastollisesti merkitsevästi enemmän 23 tunnin ajan ja kurkkukipu lievittyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän joka tunti 6 tunnin arviointijakson aikana. 24 tunnin ja 3 vuorokauden ajan toistuvasti otettujen annosten teho on myös osoitettu.

Antibiootteja streptokokki-infektion hoitoon käyttäneiden potilaiden kurkkukipu lievittyi flurbiprofeeni-imeskelytablettien käytössä tilastollisesti merkitsevästi enemmän 7 tunnissa ja sen jälkeen, kun potilas käytti antibiootteja. Antibioottien käyttö potilaan nielun streptokokki-infektion hoitoon ei heikentänyt flurbiprofeeni-imeskelytablettien kipua lievittävää vaikutusta.

Flurbiprofeeni-imeskelytabletit paransivat joitakin kurkkukipuun liittyneitä oireita merkitsevästi 2 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna. 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

Lapsilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Flurbiprofeeni-imeskelytablettien tehoa ja turvallisuutta koskeneissa tutkimuksissa on ollut mukana 12–17-vuotiaita lapsia, mutta pienen otoskoon takia ei voida tehdä tilastollisia päätelmiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Flurbiprofeeni-imeskelytabletit hajoavat 5–12 minuutissa, ja flurbiprofeeni imeytyy nopeasti. Veressä sitä on havaittavissa 5 minuutissa, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 40–45 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen. Huippupitoisuus on kuitenkin keskimäärin pieni, 1,4 mikrog/ml, joka on noin 4,4 kertaa pienempi kuin käytettäessä 50 mg:n tabletteja. Flurbiprofeeni voi imeytyä suuontelosta passiivisen diffuusion kautta. Imeytymisnopeus on riippuvainen lääkemuodosta, josta huippupitoisuudet saavutetaan nopeammin, mutta imeytyvän lääkeaineen määrä on samankaltainen kuin vastaavasta niellystä annoksesta.

Jakautuminen

Flurbiprofeeni jakautuu nopeasti kaikkialle elimistöön ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Metabolia / erittyminen

Flurbiprofeeni metaboloituu pääasiassa hydroksyloitumalla ja erittyy munuaisten kautta. Sen 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.

Erityispotilasryhmät

Vapaaehtoisten iäkkäiden ja nuorten aikuisten tutkittavien farmakokineettisissä parametreissa ei raportoitu eroja, kun flurbiprofeenitabletteja otettiin suun kautta. Flurbiprofeeni 8,75 mg -imeskelytableteista ei ole farmakokineettisiä tietoja alle 12-vuotiaista lapsista. Flurbiprofeenin antaminen sekä siirappi- että peräpuikkolääkemuotoina ei kuitenkaan viittaa siihen, että farmakokineettisissä parametreissa olisi eroja aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei muita oleellisia prekliinisiä tietoja, joita ei ole jo esitetty muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoli 300
Kaliumhydroksidi (E 525)
Appelsiiniaromi
Levomentoli
Asesulfaamikalium (E 950)
Nestemäinen maltitoli (E 965)
Isomalti (E 953)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpipainopakkaus, joka koostuu 250 mikrometrin paksuisesta läpinäkymättömästä PVC/PVdC (polyvinyylidikloridi/polyvinyylidikloridi) -läpipainolevystä kuumasaumattuna kovetettuun 20 mikrometrin paksuiseen alumiinifolioon. Jokaisessa läpipainolevyssä on joko 8 tai 12 imeskelytablettia ja jokaisessa pakkauksessa on yksi tai kaksi levyä. Pakkauksessa on 8, 12, 16, 24 tai 36 imeskelytablettia. Kaikkia pakkauskoostoa ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Reckitt Benckiser Healthcare (Scandinavia) A/S
Vandtårnsvej 83A
2860 Søborg
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29493

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.5.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Strefen Orange 8,75 mg sugtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sugtablett innehåller 8,75 mg flurbiprofen.

Hjälpämnen med känd effekt:

Isomalt (E 953)	2 033,29 mg/sugtablett
Flytande maltitol (E 965)	509,31 mg/sugtablett
Aromämnen (innehåller allergener; i apelsinaromen)	

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sugtablett.

Runda, vit eller ljusgul sugtablett med en diameter på 19 mm och präglad med figur på bägge sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Strefen Orange 8,75 mg sugtabletter är avsedda för kortvarig symtomlindring av halsont hos vuxna och barn över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En sugtablett suggs på / får långsamt smälta i munnen var 3:e–6:e timme enligt behov. Högst 5 sugtabletter under en 24-timmarsperiod.

Läkemedlet rekommenderas för användning högst 3 dagar i följd.

Barn: Preparatet är inte avsett för barn under 12 år.

Äldre: Någon allmän doseringsrekommendation kan inte ges, då den kliniska erfarenheten till dags dato är begränsad. Äldre löper ökad risk att drabbas av allvarliga konsekvenser av biverkningarna.

Nedsatt leverfunktion: Ingen dossänkning krävs hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Flurbiprofen är kontraindicerat för patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion: Ingen dossänkning krävs hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Flurbiprofen är kontraindicerat för patienter med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

För användning i munhålan. Endast för kortvarigt bruk.

I likhet med alla sugtabletter ska Strefen Orange 8,75 mg sugtablettorna flyttas runt i munnen medan man suger på dem för att undvika lokal irritation.

Vid användningen av detta läkemedel ska lägsta möjliga effektivt symtomlindrande dos och kortast möjliga behandlingstid följas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot flurbiprofen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som tidigare har drabbats av överkänslighetsreaktioner (t.ex. astma, bronkospasm, rinit, angioödem eller urtikaria) mot acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.
- Aktuell eller tidigare anamnes på återkommande peptiskt magsår/blödning i magtarmkanalen (två eller fler separata episoder med bekräftad ulceration) och intestinal ulceration.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation, svår kolit, hemorragiska eller hematopoetiska rubbningar relaterade till tidigare NSAID-behandling.
- Graviditet i sista trimestern (se avsnitt 4.6).
- Svår hjärt-, njur- eller leversvikt (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Förekomsten av biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som krävs för effektiv symtomlindring.

Äldre patienter:

Hos äldre ökar frekvensen av biverkningar orsakade av NSAID, och särskilt då förekomsten av gastrointestinala blödningar och perforationer, vilka kan ha dödlig utgång.

Andningsvägar:

Bronkospasm kan oftare utlösas hos patienter som lider av eller har en historia med bronkial astma eller någon allergi. Flurbiprofen i form av sugtabletter ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Andra NSAID-preparat:

Användning av flurbiprofen i form av sugtabletter samtidigt med NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, ska undvikas (se avsnitt 4.5).

SLE och blandad bindvävssjukdom:

Patienter med systemisk lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom kan ha en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8), men denna effekt förekommer vanligtvis inte i samband med kortvarigt bruk av sugtabletter med flurbiprofen.

Kardiovaskulär, renal och hepatisk funktionsnedsättning:

NSAID har rapporterats orsaka nefrotoxicitet i olika former, inklusive interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt. Administrering av NSAID-preparat kan orsaka en dosberoende reducering av bildningen av prostaglandiner och främja uppkomsten av njursvikt. De patienter som löper störst risk för denna reaktion är patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, patienter som tar diuretika och äldre patienter; men denna effekt förekommer vanligtvis inte i samband med kortvarigt bruk av sugtabletter med flurbiprofen.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Försiktighet (d.v.s. diskussion med läkare eller apotekspersonal) krävs vid behandlingsstart hos patienter som tidigare uppvisat hypertoni och/eller hjärtsvikt, eftersom vätskeretention, hypertoni och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Data från kliniska prövningar samt epidemiologiska data tyder på att en 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. myokardinfarkt eller stroke). Det finns inte tillräckligt med data för att utesluta en sådan risk då flurbiprofen tas i form av högst 5 tabletter per dag.

Lever:

Lindrig till måttlig leverdysfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Nervsystemet:

Analgetikainducerad huvudvärk: Vid långvarig användning av analgetika eller användning som överskrider doseringsanvisningarna, kan huvudvärk uppträda; vilken inte får behandlas med ökad dos av smärtstillande medel.

Magtarmkanalen:

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

Gastrointestinala blödningar, ulcerationer eller perforationer, vilka kan ha dödlig utgång, har rapporterats för alla NSAID-preparat i olika skeden av behandlingen. Dessa händelser kan uppkomma både med och utan varningssymtom eller tidigare historia av allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation ökar med en ökande NSAID-dos, och risken är större hos patienter med ulcus i anamnesen, särskilt om tillståndet komplicerats av blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre. Denna effekt har ändå inte observerats i samband med kortvarigt bruk, såsom med flurbiprofen i form av sugtabletter. Patienter med gastrointestinala biverkningar i anamnesen, i synnerhet om de är äldre, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinala blödningar) till läkare.

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

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

Hudbiverkningar:

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID-preparat. Sådana reaktioner är t.ex. exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.8). Användningen av flurbiprofen i form av sugtabletter ska genast avbrytas vid uppkomst av hudutslag, slemhinnelesioner eller annat tecken på överkänslighet.

Inflammationer:

Eftersom enstaka fall av exacerbation av infektiösa inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fasciit) 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 antiinfektösa antibiotikabehandling bör övervägas.

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

Behandlingen ska administreras under maximalt tre dagar i följd.

Hematologiska effekter:

I likhet med andra NSAID-preparat kan flurbiprofen ha en trombocyttaggregationshämmande effekt och förlänga blödningstiden. Försiktighet krävs då sugtabletter med flurbiprofen ges till patienter som

kan ha en tendens till avvikande blödningar.

Sockerintolerans:

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Övriga varningar:

Detta läkemedel innehåller isomalt och maltitol, vilka kan ha en mild laxerande effekt efter intag av flera sugtabletter per dag.

Både isomalt och maltitol innehåller 2,3 kcal/g.

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller aromämnen med ingredienser (cital, citronellol, limonen, geraniol och linalol) som kan orsaka allergiska reaktioner.

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

Om irritation i munnen uppträder, ska behandlingen avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Flurbiprofen ska undvikas i kombination med följande medel:	
<i>Andra NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare</i>	Undvik samtidig användning av två eller flera NSAID-preparat, eftersom detta kan öka risken för biverkningar (gäller särskilt gastrointestinala biverkningar som ulcus och blödning) (se avsnitt 4.4).
<i>Acetylsalicylsyra (lågdos)</i>	Undvik lågdos-ASA (högst 75 mg/dag) om inte läkare uttryckligen har ordinerat detta, eftersom detta kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Flurbiprofen ska användas med försiktighet i kombination med följande medel:	
<i>Antikoagulantia</i>	NSAID-preparat kan förstärka effekterna av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4).
<i>Trombocyttaggregationshämmare</i>	Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
<i>Blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister)</i>	NSAID-preparat kan reducera effekten av diuretika, och andra blodtryckssänkande läkemedel kan förstärka den nefrotoxicitet som orsakas av en hämning av cyklooxygenas - särskilt hos patienter med försämrad njurfunktion (tillräcklig hydrering av patienterna krävs).
<i>Alkohol</i>	Kan öka risken för biverkningar, särskilt för blödningar i magtarmkanalen.
<i>Hjärtglykosider</i>	NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, sänka den glomerulära filtrationshastigheten och höja glykosidhalten i plasma – adekvat uppföljning och, vid behov, dosjustering rekommenderas.
<i>Ciklosporin</i>	Ökad risk för nefrotoxicitet.
<i>Kortikosteroider</i>	Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
<i>Litium</i>	Flurbiprofen kan höja litiumhalten i serum – adekvat uppföljning och, vid behov, dosjustering rekommenderas.
<i>Metotrexat</i>	Administrering av NSAID inom 24 timmar före eller efter

	administrering av metotrexat kan leda till ökad koncentration av metotrexat, vilket kan förstärka dess toxiska effekter.
<i>Mifepriston</i>	NSAID-preparat bör inte användas inom 8–12 dagar efter administrering av mifepriston, eftersom NSAID kan försvaga effekten av mifepriston.
<i>Orala diabetesläkemedel</i>	Variationer i blodglukoshalten har rapporterats (ökad kontrollfrekvens rekommenderas).
<i>Fenytoin</i>	Halten av fenytoin i serum kan öka – adekvat uppföljning och, vid behov, dosjustering rekommenderas.
<i>Kaliumsparande diuretika</i>	Samtidig användning kan orsaka hyperkalemi.
<i>Probenicid, sulfipyrazon</i>	Läkemedel som innehåller probenicid eller sulfipyrazon kan fördröja utsöndringen av flurbiprofen.
<i>Kinolonantibiotika</i>	Djurdata tyder på att NSAID-preparat kan öka risken för kramper kopplade till kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID-preparat och kinoloner kan löpa ökad risk att utveckla kramper.
<i>Selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI-preparat)</i>	Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
<i>Takrolimus</i>	Risken för nefrototoxicitet kan öka om NSAID ges samtidigt med takrolimus.
<i>Zidovudin</i>	Risken för hematologisk toxicitet kan öka om NSAID ges samtidigt med zidovudin.

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

Pediatrik population

Ingen ytterligare information är tillgänglig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

En hämning av prostaglandinsyntesen kan ha negativa effekter på graviditet och/eller embryonal/fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt för hjärtmissbildning och gastroschis efter intag av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. I djurförsök har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster av befruktade ägg samt ökad embryo/fetal död. Ökad förekomst av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Flurbiprofen ska inte användas under den första och andra trimestern av en graviditet om det inte anses absolut nödvändigt. Om flurbiprofen används av en kvinna som önskar bli gravid eller ges under den första/andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den sista trimestern av en graviditet kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och därmed till en minskad mängd fostervatten.

En användning av prostaglandinsynteshämmare under slutet av en graviditet kan utsätta både modern och den nyfödda för:

- en trombocyttaggregationshämmande effekt och en möjlig risk för ökad blödningstid, vilket kan förekomma också vid låga doser
- en hämning av uteruskontraktionerna, vilket kan leda till en fördröjd eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att flurbiprofen är kontraindicerat under den tredje trimestern av en graviditet.

Amning:

I begränsade studier har flurbiprofen visats utsöndras i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer som sannolikt inte påverkar det ammade spädbarnet negativt. På grund av en möjlig förekomst av biverkningar av NSAID hos ammade spädbarn rekommenderas emellertid inte Strefen Orange sugtablett till ammande mödrar.

Fertilitet:

Det finns vissa belegg för att läkemedel som hämmar cyklooxygenas-/prostaglandinsyntesen kan försämra fertiliteten hos kvinnor genom påverkan på ägglossningen. Denna effekt är reversibel efter utsättande av behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, dåsighet och synstörningar är dock möjliga biverkningar av NSAID-läkemedel. Om denna typ av biverkningar förekommer, ska patienten inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Överkänslighetsreaktioner mot NSAID har rapporterats. Sådana reaktioner kan vara:

- (a) ospecifika allergiska reaktioner och anafylaxi.
- (b) reaktivitet i luftvägarna, t.ex. astma, förvärrad astma, bronkospasm, dyspné.
- (c) olika hudreaktioner, t.ex. pruritus, 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 och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID-läkemedel (särskilt i höga doser och vid långvarig behandling) kan vara förenad med en lätt ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. myokardinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4). Det finns inte tillräckliga data för att utesluta en sådan risk för Strefen Orange 8,75 mg sugtablett.

Följande förteckning inkluderar biverkningar som uppträtt vid kortvarig användning av flurbiprofen i doser avsedda för receptfri egenvård.

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

Blodet och lymfsystemet:

Ingen känd frekvens: anemi, trombocytopeni.

Immunsystemet:

Sällsynta: anafylaktisk reaktion.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: insomni.

Hjärta och blodkärl samt cerebrovaskulär cirkulation:

Ingen känd frekvens: ödem, hypertoni, hjärtsvikt.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, huvudvärk, parestesier.

Mindre vanliga: somnolens.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: irritation i svalget.

Mindre vanliga: försämring av astma och bronkospasm, dyspné, väsande andning, orofaryngeal blåsbildning, hypoestesi i svalget.

Magtarmkanalen:

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

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

Lever och gallvägar:

Ingen känd frekvens: hepatit.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: olika hudutslag, klåda.

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: pyrexia, 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.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom:

De flesta patienter som har intagit kliniskt betydande mängder NSAID utvecklar endast 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 det centrala nervsystemet manifesterad som dåsighet, ibland upphetsning, dimsyn och desorientering eller koma. I en del fall utvecklas kramper. Vid allvarlig förgiftning med NSAID kan metabol acidosis förekomma och protrombintiden/INR kan förlängas, troligen på grund av en rubbning av aktiviteten hos cirkulerande koagulationsfaktorer. Akut njursvikt och leverskada kan förekomma. Exacerbation av astma är möjlig hos astmatiker.

Behandling:

Behandlingen ska vara symtomatisk och understödande och inbegripa upprätthållandet av fria luftvägar och övervakning av kardiella och vitala tecken tills patienten är stabil. Oral administrering av aktivt kol eller ventrikelsköljning och, vid behov, korrigerande av serumelektrolyter ska övervägas om patienten inkommer inom en timme efter intagandet av överdosen eller vid intag av en potentiellt toxisk mängd. Frekventa eller långvariga 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

Flurbiprofen är ett NSAID som tillhör gruppen propionsyraderivat och som verkar genom hämning av prostaglandinsyntesen. Hos människa har flurbiprofen en potent analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt. En dos på 8,75 mg upplöst i konstgjord saliv har visats kunna reducera prostaglandinsyntesen i odlade humana celler från luftvägarna. I studier med helblodsanalys har flurbiprofen konstaterats vara en blandad COX-1/COX-2-hämmare med viss selektivitet för COX-1.

Prekliniska studier tyder på att R(-) enantiomeren av flurbiprofen och NSAID-preparat besläktade med detta ämne kan inverka på det centrala nervsysteme. Mekanismen antas vara en hämning av inducerat COX-2 på ryggmärgsnivå.

En engångsdos av 8,75mg flurbiprofen given lokalt i svalget uppvisade lindring av halsont och svullnad och inflammation förknippat med detta genom en signifikant reduktion (LS Mean Difference) av halssmärtans intensitet från 22 minuter (-5,5 mm); med ett maximum vid 70 minuter (-13,7 mm) och en effekt som förblev signifikant i upp till 240 minuter (-3,5 mm). Detta gällde oberoende av om patienten hade eller inte hade en streptokockinfektion, varvid sväljningssvårigheter reducerades efter 20 minuter (-6,7 mm) och maximal effekt nåddes vid 110 minuter (-13,9 mm), för att vara i 240 minuter (-3,5 mm). En reduktion av känslan av svullnad i svalget sågs vid 60 minuter (-9,9 mm), med ett maximum vid 120 minuter (-11,4 mm) och kvarstående effekt till 210 minuter (-5,1 mm).

Effekten av flerdosadministrering uppmätt genom användning av Sum of Pain Intensity Differences (SPID) under 24 timmar visade på en signifikant reduktion av halssmärtans intensitet (-473,7 mm*tim. till -529,1 mm*tim.), sväljsvårigheter (-458,4mm*tim. till -575,0 mm*tim.) och svullnad i svalget (-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 och även en statistiskt signifikant reduktion av halsont för varje timintervall under 6 timmars utvärdering. Effekt av flerdosadministrering efter 24 timmar och under 3 dagar har också visats.

För de patienter som tar antibiotika för streptokockinfektion noterades statistiskt signifikant större lindring av smärtintensiteten med flurbiprofen i form av sugtabletter från 7 timmar och framåt efter intaget av antibiotika. Bruket av antibiotika för behandling av streptokockinfektion reducerade inte den analgetiska effekten av flurbiprofen i form av sugtabletter.

Två (2) timmar efter initialdosen, gav flurbiprofen i form av sugtabletter en signifikant lättnad av vissa symtom associerade med halsont, jämfört med baslinjen. Sådana symtom var hosta (50 % vs 4 %), aptitlöshet (84 % vs 57 %) och feberkänsla (68 % vs 29 %). Sugtablettens upplösning i munhålan på 5–12 minuter och ger en mätbar lugnande och täckande effekt på slemhinnorna efter 2 minuter.

Pediatrisk population

Inga specifika studier på barn har genomförts. Studier avseende effekt och säkerhet av flurbiprofen i form av sugtabletter har omfattat barn i åldrarna 12–17 år, dock innebär det lilla populationsurvalet att inga statistiska slutsatser kan dras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sugtablettarna med flurbiprofen löses upp på 5–12 minuter och flurbiprofenet absorberas snabbt, med påvisning i blodet efter 5 minuter och toppkoncentrationer i plasma efter 40–45 minuter.

Toppkoncentrationerna ligger ändå kvar på en genomsnittligt låg nivå på 1,4 mikrog/ml, vilket är cirka

4,4 gånger lägre än med en tabletdos på 50 mg. Absorption av flurbiprofen kan ske buckalt genom passiv diffusion. Absorptions hastigheten beror på läkemedelsformen med toppkoncentrationer som uppnås snabbare än när motsvarande dos sväljs ned, men som är i samma storleksordning.

Distribution

Flurbiprofen distribueras snabbt i hela kroppen och binds kraftigt till plasmaproteinerna.

Metabolism/Eliminering

Flurbiprofen metaboliseras huvudsakligen genom hydroxylering och utsöndras via njurarna. Läkemedlet har en halveringstid i eliminationsfasen på 3–6 timmar. Små mängder flurbiprofen utsöndras i bröstmjök hos människa (mindre än 0,05 mikrog/ml). Cirka 20–25 % av en oral dos flurbiprofen utsöndras oförändrad.

Särskilda patientgrupper

Ingen skillnad i farmakokinetiska parametrar har rapporterats mellan äldre och unga vuxna försökspersoner efter oral administrering av flurbiprofentabletter. Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska data för barn under 12 år efter administrering av sugtabletter med 8,75 mg flurbiprofen. Administrering av både flurbiprofen i form av sirap och som suppositorier har emellertid inte indikerat några signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data utöver den information som redan beskrivits i andra avsnitt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 300
Kaliumhydroxid (E 525)
Apelsinarom
Levomentol
Acesulfamkalium (E 950)
Flytande maltitol (E 965)
Isomalt (E 953).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters bestående av ogenomskinlig (250 mikrometer) PVC/PVdC (polyvinylklorid/polyvinyldiklorid), värmeförseglad till hårdhärdad (20 mikrometer) aluminiumfolie. Varje blisterskiva innehåller 8 eller 12 sugtabletter och varje förpackning kan innehålla ett eller två blister. Förpackningar med 8, 12, 16, 24 eller 36 sugtabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Reckitt Benckiser Healthcare (Scandinavia) A/S
Vandtårnsvej 83 A
2860 Søborg
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29493

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.5.2013
Datum för den senaste förnyelsen: 19.6.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.11.2022