

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strefen Hunaja & Sitruuna 16,2 mg/ml sumute suuonteloon, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi painallus sisältää 2,92 mg flurbiprofeenia, joten yhtä annosta vastaavat 3 painallusta sisältävät 8,75 mg flurbiprofeenia, mikä vastaa 16,2 mg flurbiprofeenia millilitrassa liuosta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218)	1,18 mg/annos
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)	0,24 mg/annos
Makuaineet, jotka sisältävät allergeeneja	(sitruuna- ja hunaja-aromit)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumute suuonteloon, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä, hunajalta ja sitruunalta maistuva liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Strefen Hunaja & Sitruuna on tarkoitettu lyhytaikaiseen, äkillisen kurkkukivun oireiden lievitykseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain lyhytaikaiseen käyttöön.

18 vuotta täyttäneet aikuiset:

Yksi annos (3 painallusta sumutetta) nielun takaosaan 3 - 6 tunnin välein tarvittaessa. Enintään 5 annosta vuorokaudessa (24 tunnin aikana).

Pediatriset potilaat

Strefen-sumutteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät henkilöt

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

Tämän lääkevalmisteen käytössä on noudatettava pienintä oireiden tehokkaaseen lievittämiseen tarvittavaa annosta niin lyhyen aikaa kuin mahdollista (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suuonteloon.

Sumutettaessa ei saa hengittää sisään.

Valmistetta suositellaan käytettäväksi enintään 3 vuorokauden ajan.

Sumutepullon pumppu on valmistettava käyttöön ennen ensimmäistä annostelukertaa. Pullo käännetään niin, että kärki osoittaa pois päin käyttäjästä, ja pumppua painetaan sitten vähintään neljä kertaa, kunnes suuttimesta vapautuu hienoa, tasaista sumutetta. Tämän jälkeen pullo on valmiina käyttöön.

Ennen jokaisen annoksen (3 painallusta sumutetta) ottoa pumppua on kuitenkin aina painettava ns. ilmaan vähintään kerran, jotta varmistutaan siitä, että suuttimesta vapautuu tasaista sumutetta. On tärkeä varmistaa, että pumpusta vapautuu tasaista sumutetta ennen jokaista käyttökertaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on aikaisemmin ilmennyt yliherkkyysreaktioita (esim. astmaa, bronkospasmeja, riniittia, angioedeemaa tai urtikariaa) asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.
- 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 hematopieettiset häiriöt.
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Infektiot

Koska yksittäistapauksissa on kuvattu infektioiden aiheuttamien 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 flurbiprofeenia sisältävän sumutteen käytön aikana. Antibiootin käytön aloittamista infektion hoitoon on harkittava.

Jos kyseessä on märkäinen, bakteerin aiheuttama faryngiitti/tonsilliitti, potilasta on ohjeistettava olemaan yhteydessä lääkäriin, sillä hoitoa on tällöin uudelleenarvioitava.

Strefen -hoitoa saa jatkaa enintään 3 vuorokauden ajan.

Jos oireet pahenevat tai uusia oireita ilmenee, on hoitoa uudelleenarvioitava.

Jos suussa ilmenee ärsytysoireita, on tämän lääkevalmisteen käyttö lopetettava.

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäillä henkilöillä tulehduskipulääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy tavallista useammin. Tämä koskee etenkin maha-suolikanavan verenvuotoja ja perforaatioita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

Hengityselimet

Bronkospasmeja voi esiintyä potilailla, joilla on tai on aikaisemmin ollut keuhkoastma tai jokin allergia. Flurbiprofeenia sisältävää sumutetta on siksi käytettävä varoen näille potilaille.

Muut tulehduskipulääkkeet

Flurbiprofeenia sisältävän sumutteen käyttöä samanaikaisesti muiden 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 lyhytaikaiseen ja rajalliseen käyttöön tarkoitettujen valmisteiden, kuten flurbiprofeenia sisältävän sumutteen, käytön yhteydessä.

Sydän- ja verisuonisairaudet sekä munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu aiheuttaneen munuaistoksisuutta eri muodoissa, mukaan lukien interstitiaalista nefriittä, nefroottista oireyhtymää ja munuaisten vajaatoimintaa.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa annosriippuvaista prostaglandiinien muodostumisen vähentymistä ja lisäksi se voi edistää munuaisten vajaatoiminnan syntyä. Tällaisen reaktion riski on suurimmillaan potilailla, joiden munuaisten, sydämen tai maksan toiminta on jo ennestään heikentynyt, sekä potilailla, jotka käyttävät diureetteja, ja iäkkäillä potilailla. Tällaista ei kuitenkaan tavallisesti havaita lyhytaikaiseen ja rajalliseen käyttöön tarkoitettujen valmisteiden, kuten flurbiprofeenia sisältävän sumutteen, käytön yhteydessä.

Maksa

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

Sydämeen ja verisuoniin sekä aivoverenkiertoon kohdistuvat vaikutukset

Varovaisuuteen (eli keskusteluun lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa) on syytä ennen valmisteen käytön aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ilmennyt hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu nesteen kertymistä, hypertensiota ja turvotuksia.

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 sisältävää sumutetta käytetään enintään 5 annosta päivässä (3 painallusta sumutetta/annos).

Hermosto

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

Ruoansulatuselimistö

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on ollut maha-suolikanavan sairauksia (haavainen paksusuolen tulehdus, Crohnin tauti), sillä 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 tapauksiin voi liittyä, mutta ei välttämättä aina liity, ennako-oireita tai aiempia vakavia ruoansulatuskanavan tapahtumia.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski lisääntyy tulehduskipulääkeannosten suurentuessa, ja riski on suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut haavaumia ja etenkin, jos näihin on liittynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3). Riski on myös suurempi iäkkäillä henkilöillä. Tällaista vaikutusta ei kuitenkaan yleensä nähdä rajalliseen ja

lyhytkestoiseen hoitoon tarkoitettujen valmisteiden, kuten flurbiprofeenia sisältävän sumutteen, käytön yhteydessä. Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt maha-suolikanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaoireistaan (erityisesti maha-suolikanavan verenvuodosta) terveydenhuollon ammattilaiselle.

Varovaisuuteen on syytä, jos potilas samanaikaisesti käyttää muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavaumien tai verenvuotojen riskiä, kuten oraalisia kortikosteroideja, antikoagulantteja (esim. varfariinia), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai verihutaleiden aggregaatiota estäviä lääkeaineita (esim. asetyylisalisyylihappoa) (ks. kohta 4.5).

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

Hematologiset vaikutukset

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin flurbiprofeeni saattaa estää verihutaleiden aggregaatiota ja voi siten pidentää vuotoaikaa. Flurbiprofeenia sisältävää sumutetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on alttius epänormaaleille verenvuodoille (eli tavallista suurempi vuotoriski).

Iho

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyneitä ihoreaktioita, jotka ovat toisinaan johtaneet potilaan kuolemaan. Tällaisia reaktioita ovat esim. eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Flurbiprofeenia sisältävän sumutteen käyttö on heti lopetettava, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Allergeeneja sisältävät makuaineet

Tässä lääkevalmisteessa on makuaineita, jotka sisältävät anisyylialkoholia, sitraalia, sitronellolia, d-limoneenia, geraniolia ja linalo-olia.

Anisyylialkoholi, sitraali, sitronelloli, d-limoneeni, geranioli ja linalo-oli voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flurbiprofeenin samanaikaista käyttöä seuraavien aineiden kanssa on vältettävä:	
<i>Muut tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät</i>	Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä haittavaikutusten riski voi suurentua (koskee etenkin ruoansulatuskanavan haittatapahtumia, kuten haavaumia ja verenvuotoja) (ks. kohta 4.4).
<i>Asetyylisalisyylihappo (pieni annos)</i>	Pienen asetyylisalisyylihappoannoksen (korkeintaan 75 mg/vrk) käyttöä ilman lääkärin erityistä määräystä on vältettävä, sillä haittavaikutusten riski voi suurentua (ks. kohta 4.4).

Flurbiprofeenin samanaikaisessa käytössä seuraavien aineiden kanssa on noudatettava varovaisuutta:	
<i>Antikoagulantit</i>	Tulehduskipuläkkeet voivat lisätä veren hyytymistä estävien lääkkeiden, kuten varfariinin, vaikutuksia (ks. kohta 4.4).
<i>Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet</i>	Ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski lisääntyy (ks. kohta 4.4).
<i>Verenpainelääkkeet (diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II-reseptorin salpaajat):</i>	Tulehduskipuläkkeet voivat heikentää diureettien vaikutusta, ja muut verenpainelääkkeet voivat lisätä syklo-oksigenaasin estosta aiheutuvaa munuaistoksisuutta etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.
<i>Alkoholi</i>	Voi lisätä haittavaikutusten riskiä; erityisesti maha-suolikanavan verenvuotoriskiä.
<i>Sydänglykosidit</i>	Tulehduskipuläkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, pienentää glomerulusten suodatusnopeutta ja lisätä glykosidipitoisuutta plasmassa – asianmukaista seurantaa ja tarvittaessa annoksen muuttamista suositellaan.
<i>Siklosporiini</i>	Lisääntynyt munuaistoksisuuden riski.
<i>Kortikosteroidit</i>	Kortikosteroidit voivat lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä (ks. kohta 4.4).
<i>Litium</i>	Flurbiprofeeni voi lisätä litiumin pitoisuutta seerumissa – asianmukaista seurantaa ja tarvittaessa annoksen muuttamista suositellaan.
<i>Metotreksaatti</i>	Tulehduskipuläkkeiden anto 24 tuntia ennen metotreksaatin antoa tai 24 tuntia sen jälkeen voi johtaa tavallista korkeampaan metotreksaattipitoisuuteen, mikä voi lisätä sen toksisia vaikutuksia.
<i>Mifepristoni</i>	Tulehduskipuläkkeitä ei pidä käyttää 8–12 vuorokauden mifepristonin annon jälkeen, koska tulehduskipuläkkeiden anto voi heikentää mifepristonin vaikutusta.
<i>Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet</i>	Veren glukoosipitoisuuden vaihtelua on raportoitu (tiheämpää seurantaa suositellaan).
<i>Fenytoiini</i>	Fenytoiinin pitoisuus seerumissa voi suurentua – asianmukaista seurantaa 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 tulehduskipuläkkeet voivat lisätä kinoloniantibioottien käyttöön liittyvien kouristusten riskiä. Tulehduskipuläkkeitä ja kinoloneja käyttävillä potilailla voi olla lisääntynyt riski saada kouristuksia.
<i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</i>	Ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuodon riski on tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).
<i>Takrolimuusi</i>	Munuaistoksisuuden riski voi suurentua, jos tulehduskipuläkkeitä käytetään yhdessä takrolimuusin kanssa.
<i>Tsidovudiini</i>	Hematologisen toksisuuden riski suurenee, jos tulehduskipuläkkeitä käytetään samanaikaisesti tsidovudiinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Lisätietoja ei ole saatavilla.

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 lisääntyi 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 hedelmöitettyjen 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. Flurbiprofeenia ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa sikiön:

- sydämeen ja hengityselimistöön kohdistuville toksisuudelle (valtimotiehyen enneaikainen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriöille, jotka voivat johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden loppuvaiheessa saattaa altistaa sekä äidin että vastasyntyneen:

- mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle; eli verihituleiden aggregaation estolle, jota voi esiintyä pientenkin annosten yhteydessä
- kohdun supistusten estymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

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

Imetys

Suppeiden tutkimusten mukaan flurbiprofeeni erittyy rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, eikä todennäköisesti vaikuta haitallisesti imetettävään lapseen. Koska tulehduskipulääkkeillä kuitenkin saattaa olla haitallisia vaikutuksia imetettävänä oleviin lapsiin, flurbiprofeenia sisältävän sumutteen käyttöä ei suositella imettäville äideille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Huimausta, tokkuraisuutta ja näköhäiriöitä voi kuitenkin ilmetä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksina, joten potilaan ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Yliherkkyysoireita tulehduskipulääkkeille on raportoitu ja niitä voivat olla:

- (a) epäspesifiset allergiset reaktiot ja anafylaksia
- (b) hengityselinten reaktiot, esim. astma, astman paheneminen, bronkospasmi, dyspnea
- (c) erilaiset ihoreaktiot, esim. kutina, urtikaria, angioedeema ja harvemmin eksfoliativiset ja rakkulaiset ihoreaktiot (mukaan lukien epidermaalinen nekrolyysi ja *erythema multiforme*).

Tulehduskipulääkehoitojen yhteydessä on raportoitu turvotusta, korkeaa verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa. Tietoa ei toistaiseksi ole riittävästi, jotta tällaisten reaktioiden riski voitaisiin sulkea pois flurbiprofeenia sisältävän, suuonteloon annosteltavan sumutteen käytön yhteydessä.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on ilme nnyt käyttäessä flurbiprofeenia itsehoito-annoksien lyhytaikaisesti:

[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 ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).]

Veri ja imukudos:

Tuntematon: Anemia, trombosytopenia.

Sydän ja verisuonisto:

Tuntematon: Turvotus, korkea verenpaine, sydämen vajaatoiminta.

Hermosto:

Yleinen: Huimaus, päänsärky, parestesiat.

Melko harvinainen: Uneliaisuus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: Nielun 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 (lämmän tai polttava tunne tai pistely suussa).

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

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinainen: Erilaiset ihottumat, kutina.

Tuntematon: Vaikeat ihoreaktioiden muodot, kuten rakkulaiset ihottumat, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: Kuume, kipu.

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Anafylaktinen reaktio.

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: Unettomuus.

Maksa ja sappi:

Tuntematon: Hepatiitti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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
FI-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 protrombiiniajan 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 avoimina sekä sydämen ja muiden tärkeiden elintoimintojen seuranta, kunnes ne ovat vakiintuneet. Lääkehiilen antoa suun kautta tai mahahuuhtelua ja tarvittaessa seerumin elektrolyyttipitoisuuksien korjaamista on harkittava, jos potilasta hoidetaan yhden tunnin sisällä lääkkeen nauttimisesta tai jos nautittu määrä on mahdollisesti toksinen. Jos ilmenee toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia, annetaan 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.

Flurbiprofeenin, joka vapautuu 16,2 mg/ml:n vahvuisesta sumutteesta, on *ex vivo* -mallissa osoitettu tunkeutuvan sisälle ihmisen nielun kudoksiin, mukaan lukien sen syvemmät kerrokset.

Nieluun paikallisesti annetun 8,75 mg:n, kolmena sumutepainalluksena annostellun flurbiprofeenikerta-annoksen on osoitettu lievittävän kurkkukipua sekä kurkkukipuun liittyvää turvotusta ja tulehdusta merkitsevästi suhteessa lumelääkkeeseen (muutokset AUC:ssa lähtötasoon nähden [keskimääräinen muutos (keskihajonta)]: 0 - 2 tuntia [-1,82 (1,35) vs. -1,13 (1,14)]; 0 - 3 tuntia [-2,01 (1,405) vs. -1,31 (1,233)]; 0 - 6 tuntia [-2,14 (1, 551) vs. -1,50 (1,385)]. Merkitsevää eroa AUC:n lähtötasosta (0 - 6 tuntia) verrattuna lumelääkkeeseen todettiin myös muiden kurkkukipuun liittyvien parametrien osalta, kuten kivun voimakkuudessa [-22,50 (17,894) vs. -15,64 (16,413)], nielemisvaikeuksissa [-22,50 (18,260) vs. -16,01 (15,451)], kurkun turvotuksessa [-20,97 (18,897) vs. -13,80 (15,565)] ja nielukivun lievittymisessä [3,24 (1,456) vs. 2,47 (1,248)]. Eri kurkkukipua kuvaavissa parametreissa todettiin merkitsevät erot lähtötasoon nähden 5 minuutista alkaen ja aina 6 tuntiin saakka annostelun jälkeen.

Flurbiprofeenia 8,75 mg/annos sisältävän sumutteen on osoitettu olevan yhdenvertainen (non-inferior) 8,75 mg:n imeskelytabletin kanssa verrattaessa kivun intensiteetin eroa lähtötasosta kahteen tuntiin annoksen oton jälkeen kuvaavia AUC-käyriä.

Antibiootteja streptokokki-infektion hoitoon käyttäneiden potilaiden kurkkukipu lievittyi 8,75 mg:n flurbiprofeeni-imeskelytablettien käytössä tilastollisesti merkitsevästi enemmän 7 tunnissa ja sen jälkeen, kun potilas käytti antibiootteja. Antibioottien käyttö potilaan nielun streptokokki-infektion hoitoon ei heikentänyt 8,75 mg:n flurbiprofeeni-imeskelytablettien kipua lievittävää vaikutusta.

Toistuvien annosten tehoa on myös osoitettu 3 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. 8,75 mg:n flurbiprofeeni-imeskelytablettien tehoa ja turvallisuutta koskeneisiin tutkimuksiin osallistui 12–17-vuotiaita lapsia, mutta pienen otoskoon takia ei voida tehdä tilastollisia päätelmiä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun kerta-annos flurbiprofeenisumutetta (8,75 mg/annos) annostellaan suoraan nieluun kolmena sumutepainalluksena, flurbiprofeeni imeytyy hyvin, ja lääkettä on havaittavissa veressä 2 - 5 minuutin kuluessa. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 minuutissa annostelusta, mutta saavutetut pitoisuudet pysyvät keskimäärin alhaisella tasolla, noin 1,6 mikrog/ml:ssa, mikä on noin neljä kertaa alhaisempi pitoisuus kuin 50 mg:n tabletin oton jälkeen. Strefen sumute suuonteloon on bioekvivalentti 8,75 mg:n flurbiprofeeni-imeskelytablettien kanssa. Flurbiprofeeni pääsee imeytymään suoraan suuontelosta passiivisen diffuusion kautta. Imeytymisnopeus on riippuvainen lääkemudosta, joten huippupitoisuus sumutteella saavutetaan nopeammin, mutta imeytyvän lääkeaineen määrä on kuitenkin samankaltainen kuin vastaavasta niellystä annoksesta.

Jakautuminen

Flurbiprofeeni jakautuu nopeasti kaikkialle elimistöön ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Flurbiprofeeni metaboloituu pääasiassa hydroksyloitumalla ja se erittyy munuaisten kautta. Lääkeaineen 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.

Erytispotilasryhmät

Vapaaehtoisten iäkkäiden ja nuorten aikuisten tutkittavien farmakokineettisissä parametreissa ei raportoitu eroja, kun flurbiprofeenitabletteja otettiin suun kautta. Flurbiprofeenia 8,75 mg/annos sisältävästä sumutteesta ei ole olemassa 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 kohdissa 4.4, 4.6 ja 4.8.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Beetadeksi,
dinatriumfosfaattidodekahydraatti
sitruunahappomonohydraatti,
metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218),
propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216),
natriumhydroksidi,
hunaja-aromi,
sitruuna-aromi,
N,2,3-trimetyyli-2-isopropylibutanamidi,
sakkariininaatrium (E 954),
hydroksipropyylibeetadeksi,
puhdistettu vesi.

Hunaja-aromin laadullinen koostumus:
makuaineet,
makuseokset,
propyleeniglykoli (E 1520).

Sitruuna-aromin laadullinen koostumus:
makuaineet,
makuseokset,
propyleeniglykoli (E 1520).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen:
6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-pullo, jossa useasta osasta koostuva pumppuyksikkö sekä polypropyleenistä valmistettu suojakorkki. Pumppu on valmistettu polyoksimetyleenistä, LDPE:stä, HDPE:stä, polypropyleenistä, ruostumattomasta teräksestä sekä PIB-seoksesta (polyisobutyleenikumi).

Pakkauskoko: Jokainen pullo sisältää 15 ml liuosta, mikä riittää noin 83 painallukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36312

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Strefen Hunaja & Sitruuna 16,2 mg/ml munhålespray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sprayning innehåller 2,92 mg flurbiprofen, vilket innebär att 3 sprayningar motsvarande 1 dos innehåller 8,75 mg flurbiprofen, motsvarande 16,2 mg flurbiprofen per 1 milliliter lösning.

Hjälpämnen med känd effekt:

Metylparahydroxibensoat (E 218)	1,18 mg/dos
Propylparahydroxibensoat (E 216)	0,24 mg/dos
Aromämnen som innehåller allergener	(i citron- och honungsaromerna)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munhålespray, lösning

Klar, färglös eller lätt gulskiftande lösning med smak av honung och citron.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Strefen Hunaja & Sitruuna är avsedd för kortvarig symtomlindring vid akut halsont hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för kortvarigt bruk.

Vuxna som fyllt 18 år:

En dos (3 sprayningar) längst bak i svalget med 3 - 6 timmars intervaller efter behov. Högst 5 doser per dygn (under en 24-timmarsperiod).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Strefen spray hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Äldre personer

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.

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

Administreringsätt

För användning i munhålan.

Inandning ska undvikas i samband med sprayning.

Läkemedlet rekommenderas för användning högst 3 dagar i följd.

Pumpen på sprayflaskan ska aktiveras före den första användningen. Munstycket ska riktas så att spetsen är vänd bort från användaren. Därefter ska minst fyra spraypumpningar göras ut i luften tills en finfördelad, jämn "dimspray" frigörs ur pumpen. Nu är flaskan förberedd och redo att användas. Inför varje dos (på 3 sprayningar) ska pumpen ändå alltid aktiveras genom att pumpa minst en gång i luften för att kontrollera att en finfördelad dimma sprayas ut. Det är viktigt att alltid kontrollera att en finfördelad dimma frigörs ur pumpen före varje doseringsgång.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen 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).
- Barn och ungdomar under 18 år.

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.

Infektioner

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 kontakta läkare om tecken på en bakterieinfektion uppträder eller förvärras under en behandling med flurbiprofen i sprayform. Insättande av antiinfektiös antibiotikabehandling bör övervägas.

Vid bakteriell svalginflammation (faryngit/tonsillit) med varutsöndring ska patienten instrueras att kontakta läkare, eftersom behandlingen kan behöva omprövas.

Behandlingen med Strefen får fortgå i maximalt tre dagar.

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

Om irritation i munnen uppstår, ska behandlingen med flurbiprofen sättas ut.

Äldre personer

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 utlösas hos patienter som lider av eller har en historia med bronkial astma eller någon allergisk sjukdom. Flurbiprofen i sprayform ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Andra NSAID-preparat

Användning av flurbiprofen i sprayform samtidigt med andra 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 produkter för kortvarigt och begränsat bruk, såsom flurbiprofen i sprayform.

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 reduktion av bildningen av prostaglandiner och dessutom 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 produkter för kortvarigt och begränsat bruk, såsom flurbiprofen i sprayform.

Lever

Lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Försiktighet (d.v.s. diskussion med läkare eller apotekspersonal) krävs innan behandling påbörjas 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 för flurbiprofenspray givet i en daglig dos om maximalt 5 doser (3 sprayningar per dos).

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). Risken är också större än genomsnittet hos äldre. Denna effekt förekommer ändå i regel inte i samband med produkter för kortvarigt bruk, såsom flurbiprofen i sprayform. Patienter med gastrointestinala biverkningar i anamnesen, i synnerhet om de är äldre, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinala blödningar) till hälsovårdspersonal.

Försiktighet krävs hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia (t.ex. warfarin), selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytageragationshämmande medel (t.ex. acetylsalicylsyra) (se avsnitt 4.5).

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

Hematologiska effekter

I likhet med andra NSAID-preparat kan flurbiprofen ha en trombocytagerationshämmande effekt och på så vis förlänga blödningstiden. Flurbiprofen i sprayform ska användas med försiktighet hos patienter med tendens till onormala blödningar (d.v.s. en förhöjd blödningsrisk).

Hud

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). Flurbiprofen i sprayform ska genast sättas ut vid uppkomst av hudutslag, slemhinnelesioner eller annat tecken på överkänslighet.

Den här produkten innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat, vilka kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Aromämnen med allergener

Detta läkemedel innehåller aromämnen med anisylalkohol, citral, citronellol, d-limonen, geraniol och linalol.

Anisylalkohol, citral, citronellol, d-limonen, geraniol och linalol kan ge allergiska reaktioner.

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>Trombocytagerationshämmare</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.
<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>	Kortikosteroider kan öka risken 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 ökar om NSAID ges samtidigt med zidovudin.

Pediatrisk 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.

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 möjlig risk för ökad blödningstid; d.v.s. en trombocytaggregationshämmande effekt som 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 (se

avsnitt 4.3).

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 eventuella biverkningar av NSAID hos ammade spädbarn rekommenderas emellertid inte flurbiprofen i sprayform till ammande mödrar.

Fertilitet

Det finns vissa belägg 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. För närvarande finns inte tillräckliga data för att utesluta en sådan risk för flurbiprofen i sprayform för dosering i munhålan.

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.

Hjärta och blodkärl:

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.

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: pyrex, smärta.

Immunsystemet:

Sällsynta: anafylaktisk reaktion.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: insomni.

Lever och gallvägar:

Ingen känd frekvens: hepatit.

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

FI-00034 Fimea.

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 dåsigheit, 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.

Det flurbiprofen som frigörs ur sprayen med styrkan 16,2 mg/ml har i en *ex vivo*-modell visats tränga sig in i svalgets vävnader hos människa, inklusive de djupare lagren.

En engångsdos om 8,75 mg flurbiprofen given lokalt i svalget i form av tre sprayningar har visats lindra halsont samt svullnad och inflammation förknippade med halsont i signifikant grad i jämförelse mot placebo (förändring i AUC i jämförelse mot baslinjen [medeldifferens (standardavvikelse)]: 0–2 timmar [-1,82 (1,35) resp. -1,13 (1,14)], 0–3 timmar [-2,01 (1,405) resp. -1,31 (1,233)] samt 0–6 timmar [-2,14 (1,551) resp. -1,50 (1,385)]. Signifikanta skillnader i AUC för förändring från baslinjen från 0–6 timmar jämfört med placebo sågs också för andra parametrar gällande halsont, såsom smärtintensitet [-22,50 (17,894) resp. -15,64 (16,413)], sväljsvårigheter [-22,50 (18,260) resp. -16,01 (15,451)], svullnad i svalget [-20,97 (18,897) resp. -13,80 (15,565)] samt smärtlindring av halssmärtan [3,24 (1,456) resp. 2,47 (1,248)]. Förändringarna från baslinjen vid specifika tidpunkter för de olika kvalitetsfaktorerna för halsont var signifikanta från och med 5 minuter upp till 6 timmar efter dosering.

Sprayen som frisätter 8,75 mg flurbiprofen/dos har visats vara likvärdig (non-inferior) med sugtablettarna på 8,75 mg vid jämförelse av AUC-kurvorna för skillnaden i smärtintensitet mellan utgångsläge och två timmar efter en dos.

För de patienter som tar antibiotika för streptokockinfektion noterades statistiskt signifikant större lindring av smärtintensiteten med flurbiprofen 8,75 mg 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 8,75 mg i form av sugtabletter.

Effektiviteten av flera doser under 3 dagar har också påvisats.

Pediatrik population

Inga specifika studier på barn har genomförts. Studier avseende effekt och säkerhet av flurbiprofen 8,75 mg 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

Då en engångsdos av flurbiprofenspray (8,75 mg/dos) doseras direkt i svalget i form av tre sprayningar absorberas flurbiprofen väl och läkemedlet kan konstateras i blodet efter 2–5 minuter. Maximal plasmakoncentration uppnås på 30 minuter efter administreringen, men kvarstår vid en genomsnittligt låg nivå på cirka 1,6 mikrog/ml, vilket är ungefär 4 gånger lägre än halten efter en tablett på 50 mg. Strefen munhålespray är bioekvivalent med flurbiprofen 8,75 mg i form av sugtabletter. Flurbiprofen kan absorberas direkt ur munhålan genom passiv diffusion. Absorptions hastigheten beror på läkemedelsformen, och maximal koncentration uppnås snabbare än när motsvarande dos sväljs, men den mängd läkemedel som absorberas ligger 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 bröstmjolk 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 flurbiprofen 8,75 mg/dos. 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 avsnitt 4.4, 4.6 samt 4.8.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Betadex,
dinatriumfosfatdodekahydrat,
citronsyramonohydrat,
metylparahydroxibensoat (E 218),
propylparahydroxibensoat (E 216),
natriumhydroxid,
honungarom,
citronarom,
N, 2,3-trimetyl-2-isopropylbutanamid,
sackarinnatrium (E 954),
hydroxipropylbetadex,
renat vatten.

Kvalitativ sammansättning för honungaromen:

aromämnen,
arompreparat,
propylenglykol (E 1520).

Kvalitativ sammansättning för citronaromen:

aromämnen,
arompreparat,
propylenglykol (E 1520).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första användningen:
6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig flaska av HDPE försedd med flerkomponentspump och skyddslock av polypropen. Pumpen är tillverkad av polyoximetilen, LDPE, HDPE, polypropen, rostfritt stål och en PIB-blandning (polyisobutengummi).

Förpackningsstorlek: Varje flaska innehåller 15 ml lösning, vilket räcker till 83 sprayningar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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

36312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.11.2022