

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flubilarin® 8,75 mg zuigtabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zuigtablet bevat 8,75 mg flurbiprofen.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Isomalt 2160 mg/zuigtablet

Maltitol 383 mg/zuigtablet

Butylhydroxyanisol (E320) 0,013 mg/zuigtablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zuigtablet

Ronde, oranje zuigtablet met typische lijnmarkering en zonder opdruk, sinaasappelsmaak.

Diameter: Ongeveer 19 mm

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Flubilarin 8,75 mg zuigtabletten zijn geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische verlichting van keelpijn bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Volwassenen, ouderen en kinderen ouder dan 12 jaar*

Eén zuigtablet langzaam in de mond zuigen/laten smelten, om de 3 tot 6 uur indien nodig. Maximaal 5 zuigtabletten per 24 uur.

Het wordt aanbevolen dit geneesmiddel gedurende maximaal drie dagen te gebruiken.

*Pediatrische patiënten*

Niet geïndiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar.

### *Ouderen*

Er kan geen algemeen doseringsadvies worden gegeven omdat de klinische ervaring tot op heden beperkt is. Ouderen lopen een verhoogd risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen.

### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is dosisverlaging niet nodig. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is flurbiprofen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is dosisverlaging niet nodig. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is flurbiprofen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Uitsluitend voor oromucosale toediening en kortdurend gebruik.

Net als andere zuigtabletten moet Flubilarin tijdens het opzuigen in de mond worden rondbewogen om lokale irritatie te voorkomen.

De laagste doeltreffende dosis dient zo kort mogelijk als nodig te worden gebruikt om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten bij wie eerder overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld astma, bronchospasme, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) zijn opgetreden als reactie op acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Een actief ulcus pepticus/actieve bloeding of een voorgeschiedenis met recidieven daarvan (twee of meer onderscheiden episodes van aangetoonde ulceratie) en intestinale ulceratie.
- Een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, ernstige colitis, bloeding- of hematopoëtische stoornissen in verband met eerdere NSAID-behandeling.
- De laatste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig hart-, nier- of leverfalen (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het optreden van bijwerkingen kan mogelijk beperkt worden door de laagste doeltreffende dosis te gebruiken gedurende een zo kort mogelijke periode om de symptomen onder controle te krijgen.

### Ouderen

Oudere mensen vertonen vaker bijwerkingen met NSAID's, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn.

### Ademhaling

Bronchospasmen kunnen worden versneld bij patiënten die lijden aan of met een voorgeschiedenis van astma bronchiale of allergische aandoeningen. Flurbiprofen zuigtabletten dienen bij deze patiënten voorzichtig te worden gebruikt.

#### Andere NSAID's

Het gelijktijdig gebruik van flurbiprofen zuigtabletten met andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Systemische lupus erythematoses en gemengde bindweefselziekte

Patiënten met systemische lupus erythematoses en gemengde bindweefselziekte hebben mogelijk een verhoogd risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8), alhoewel dit effect niet vaak wordt gezien bij producten voor kortdurend, beperkt gebruik, zoals flurbiprofen zuigtabletten.

#### Cardiovasculaire, renale en hepatische stoornissen

Van NSAID's is gemeld dat ze verschillende vormen van nefrotoxiciteit kunnen veroorzaken, waaronder interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen. Toediening van een NSAID kan een dosisafhankelijke daling van de prostaglandinevorming veroorzaken en nierfalen versnellen. Patiënten die het grootste risico op deze reactie lopen, zijn patiënten bij wie de nierfunctie, de hartfunctie of de leverfunctie niet goed werkt, patiënten die diuretica gebruiken en ouderen. Dit effect wordt meestal echter niet gezien bij geneesmiddelen voor kortdurend, beperkt gebruik, zoals flurbiprofen zuigtabletten.

De nierfunctie moet worden opgevolgd bij deze patiënten (zie ook rubriek 4.3).

Flurbiprofen moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen of hypertensie aangezien er oedeem werd gemeld in combinatie met de toediening van flurbiprofen.

#### Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Passende controle en voorlichting zijn vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of een milde tot matige vorm van congestief hartfalen, omdat vochtophoping en oedeem zijn gemeld in samenhang met de toediening van flurbiprofen en NSAID-therapie.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens duiden erop dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico bij gebruik van flurbiprofen uit te sluiten wanneer flurbiprofen bij een dagelijkse dosis van niet meer dan 5 zuigtabletten wordt gegeven.

#### Leverinsufficiëntie

Milde tot matige leverdysfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

#### Effecten op het zenuwstelsel

Door analgesie geïnduceerde hoofdpijn - bij langdurig gebruik van analgetica of wanneer analgetica niet conform de voorschriften worden gebruikt, kan hoofdpijn ontstaan, die niet met verhoogde doses van het geneesmiddel mag worden behandeld.

#### Gastro-intestinaal

NSAID's dienen met zorg te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn) omdat deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij alle NSAID's op elk moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is groter bij verhoging van de dosis van NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral als die werden gecompliceerd met bloedingen of perforaties (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Dit effect wordt doorgaans niet waargenomen bij kortdurend gebruik van geneesmiddelen zoals flurbiprofen zuigtabletten. Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit en met name ouderen, dienen elk ongewoon abdominaal symptoom (vooral gastro-intestinale bloedingen) aan hun zorgverlener te melden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de kans op een ulceratie of een bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of trombocytenuitstapremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als bij een patiënt die flurbiprofen inneemt, een gastro-intestinale bloeding of perforatie optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet.

#### Dermatologisch

Zeer zelden is er melding gemaakt van ernstige huidreacties die fataal kunnen zijn, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, bij gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Het gebruik van flurbiprofen zuigtabletten dient gestaakt te worden vanaf het eerste optreden van huiduitslag, mucosale letsels of enig ander teken van overgevoeligheid.

#### Infecties

Aangezien in geïsoleerde gevallen exacerbatie van infectieuze ontstekingen (bijvoorbeeld het ontstaan van necrotiserende fasciitis) in tijdelijk verband met het gebruik van systemische NSAID's als klasse zijn beschreven, dient de patiënt te worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen als er tijdens behandeling met flurbiprofen zuigtabletten tekenen van een bacteriële infectie ontstaan of verergeren. Overwogen dient te worden of het instellen van een anti-infectieuze antibioticatherapie geïndiceerd is.

#### Verstoorde vrouwelijke vruchtbaarheid

Het gebruik van flurbiprofen kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verstoren en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die trachten zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of bij wie onderzoek wordt verricht naar onvruchtbaarheid, moet de stopzetting van flurbiprofen worden overwogen.

#### Overige waarschuwingen

Als de symptomen verergeren of als nieuwe symptomen ontstaan, dient de behandeling te worden heroverwogen.

Bij irritatie van de mond, dient de behandeling te worden stopgezet.

#### Waarschuwingen over de hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Bevat isomalt en maltitol die een licht laxerend effect kunnen veroorzaken.

Isomalt en maltitol hebben een calorische waarde van 2,3 kcal/g.

Bevat butylhydroxyanisol (E320) dat lokale huidreacties (bv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en slijmvliezen kan veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

<b>Flurbiprofen dient te worden vermeden in combinatie met:</b>	
Andere NSAID's waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers	Vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's omdat hierdoor het risico op bijwerkingen toeneemt (in het bijzonder gastro-intestinale bijwerkingen zoals ulceratie en bloeding) (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur (lage dosis)	Behalve als een lage dosis aspirine (niet meer dan 75 mg per dag) door een arts voorgeschreven is, anders neemt het risico op bijwerkingen toe (zie rubriek 4.4).

<b>Flurbiprofen dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met:</b>	
Anticoagulantia	NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).
Trombocytenaggregatieremmers	Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
Antihypertensiva (diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten)	NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verkleinen. Bij sommige patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een nierfunctiestoornis) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of angiotensine-II-receptorantagonist met middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, dat meestal reversibel is. Deze interacties moeten worden overwogen bij patiënten die flurbiprofen nemen in combinatie met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten. De combinatie moet daarom met voorzichtigheid toegediend worden, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en controle van de nierfunctie na het begin van de

	combinatietherapie, en periodiek daarna, dient overwogen te worden.
Alcohol	Kan het risico op bijwerkingen, in het bijzonder van gastro-intestinale bloeding, vergroten.
Hartglycosiden	NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de glycosidespiegel in plasma verhogen – adequate controle en zo nodig dosisaanpassing worden aanbevolen.
Ciclosporine	Verhoogde kans op nefrotoxiciteit.
Corticosteroïden	Kan het risico op bijwerkingen, in het bijzonder in het maag-darmkanaal, vergroten (zie rubriek 4.3).
Lithium	Kan de lithiumspiegel in serum verhogen – adequate controle en zo nodig dosisaanpassing worden aanbevolen.
Methotrexaat	Toediening van NSAID's binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat, kan leiden tot verhoogde concentraties methotrexaat en het toxische effect ervan vergroten.
Mifepriston	NSAID's mogen gedurende 8 tot 12 dagen na toediening van mifepriston niet worden gebruikt omdat NSAID's het effect van mifepriston kunnen verkleinen.
Orale antidiabetica	Er is verandering van de bloedglucosespiegel gemeld (vaker controleren wordt aanbevolen).
Fenytoïne	Kan de fenytoïnespiegel in serum verhogen – adequate controle en zo nodig dosisaanpassing worden aanbevolen.
Kaliumsparende diuretica	Gelijktijdig gebruik kan hyperkaliëmie veroorzaken.
Probenecide en sulfinpyrazon	Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de uitscheiding van flurbiprofen vertragen.
Chinolonen	Gegevens uit dieronderzoek duiden erop dat NSAID's het risico van convulsies in verband met chinolonen kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, lopen een verhoogd risico op convulsies.
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)	Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
Tacrolimus	Verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's samen met tacrolimus worden gegeven.
Zidovudine	Verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's samen met zidovudine worden gegeven.

Tot dusver zijn in onderzoeken geen interacties gebleken tussen flurbiprofen en tolbutamide of antacida.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskraam en op cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers bij dieren resulteerde in een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryofetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse, waaronder cardiovasculaire, misvormingen gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap dient flurbiprofen niet te worden gebruikt, tenzij dit noodzakelijk is. Als flurbiprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosering zo laag mogelijk te worden gehouden en dient de behandeling zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie, wat zich verder kan ontwikkelen tot nierfalen met oligo-hydroamniose;

de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen.
- remming van de contractie van de uterus, wat resulteert in een uitgestelde of langere bevalling.

Bijgevolg is flurbiprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

#### Borstvoeding

In beperkte onderzoeken, die tot dusver beschikbaar zijn, kunnen NSAID's in zeer lage concentraties voorkomen in moedermelk. NSAID's moeten, indien mogelijk, worden vermeden tijdens het geven van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling (zie ook rubriek 4.4).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en visusstoornissen zijn mogelijk na het nemen van NSAID's. Patiënten bij wie dit optreedt, mogen geen voertuig besturen of een machine bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Er zijn overgevoeligheidsreacties op NSAID's gemeld en deze kunnen bestaan uit:

- (a) Aspecifieke allergische reacties en anafylaxie
- (b) Reactiviteit van de luchtwegen, bijvoorbeeld astma, verergerend astma, bronchospasme, dyspneu
- (c) Diverse huidreacties, bijvoorbeeld verschillende vormen van huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en in zeldzamer gevallen dermatitis exfoliativa en dermatitis bullosa (met inbegrip van epidermale necrolyse en erythema multiforme).

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in verband met behandeling met een NSAID. Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral bij hoge doses en langdurig gebruik) geassocieerd kunnen worden met een verhoogd risico op arteriële trombosevoorvallen (bv. myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico van gebruik van flurbiprofen zuigtabletten uit te sluiten.

**Bij gebruik van flurbiprofen in vrij verkrijgbare doses en bij kortdurend gebruik zijn de volgende bijwerkingen gemeld.**

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Niet bekend:* anemie, trombocytopenie

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Zelden:* anafylactische reactie

#### Psychische stoornissen

*Soms:* insomnia

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* hoofdpijn, duizeligheid en parasthesie

*Soms:* slaperigheid

#### Hartaandoeningen

*Niet bekend:* oedeem, hypertensie en hartfalen

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Vaak:* keelirritatie

*Soms:* exacerbatie van astma en bronchospasme, dyspneu, piepende ademhaling, orofaryngeale blaarvorming en faryngeaal hypo-esthesie

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

*Vaak:* diarree, zweren in de mond, misselijkheid, pijn in de mond, orale paresthesie, orofaryngeale pijn, oraal ongemak (warm of brandend gevoel of tintelingen in de mond)

*Soms:* abdominale distensie, buikpijn, constipatie, droge mond, dyspepsie, flatulentie, glossodynie, dysgeusie, orale dysesthesie, braken



#### Lever- en galaandoeningen

*Niet bekend:* hepatitis

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Soms:* verschillende vormen van huiduitslag en pruritus

*Niet bekend:* ernstige vormen van huidreacties, zoals bulleuze reacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Soms:* pyrexie, pijn

**De volgende lijst van bijwerkingen heeft betrekking op bijwerkingen die werden waargenomen met flurbiprofen bij andere farmaceutische vormen en sterkten, d.w.z. 150 tot 200 mg dagelijks toegediend in verdeelde doses (met uitzondering van de formuleringen met gereguleerde afgifte), met ernstige symptomen tot 300 mg:**

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Niet bekend:* neutropenie, hemolytische anemie

#### Psychische stoornissen

*Niet bekend:* depressie, verwarde toestand, hallucinatie

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Niet bekend:* cerebrovasculair accident, optische neuritis, aseptische meningitis (voornamelijk bij patiënten met bestaande auto-immuunstoornissen, zoals systemische lupus erythematosus en gemengde bindweefselziekte) met symptomen van een stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie) (zie rubriek 4.4).

#### Oogaandoeningen

*Niet bekend:* visusstoornissen

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Niet bekend:* tinnitus, vertigo

#### Lever- en galaandoeningen

*Niet bekend:* afwijkende leverfunctie, geelzucht

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Niet bekend:* fotogevoeligheidsreactie

#### Nier- en urinewegaandoeningen

*Niet bekend:* toxische nefropathie in verschillende vormen, inclusief interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierfalen

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Niet bekend:* malaise, vermoeidheid

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Voor België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: <a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Bij de meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, ontstaat niet meer dan misselijkheid, braken, epigastrische pijn, of in zeldzamere gevallen diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij ernstigere vergiftiging met NSAID's is toxiciteit waargenomen in het centrale zenuwstelsel, wat zich manifesteert als slaperigheid, soms opwinding, wazig zien en desoriëntatie of coma. Soms ontwikkelen patiënten convulsies. Bij ernstige vergiftiging met NSAID's kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR verlengd zijn, waarschijnlijk door verstoring van de werking van circulerende stollingsfactoren. Acuut nierfalen en leverbeschadiging kunnen optreden. Bij astmapatiënten is exacerbatie van astma mogelijk.

### Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn, en onder meer te bestaan uit het open houden van de luchtwegen en bewaking van cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is. Overweeg orale toediening van actieve kool of maagspoeling en zo nodig correctie van de serumelektrolyten en als de patiënt zich binnen één uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid presenteert. Indien convulsies frequent of langdurig voorkomen, dienen deze intraveneus te worden behandeld met diazepam of lorazepam. Geef bij astma bronchodilatatoren. Er is geen specifiek antidotum voor flurbiprofen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Keelpreparaten, andere keelpreparaten  
ATC-code: R02AX01

### Werkingsmechanisme

De NSAID flurbiprofen is een propionzuurderivaat dat werkzaam is via remming van de prostaglandinesynthese. Bij mensen heeft flurbiprofen krachtige analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen, en er is aangetoond dat de dosis van 8,75 mg opgelost in kunstmatig speeksel de prostaglandinesynthese in gekweekte, menselijke respiratoire cellen vermindert. Volgens onderzoeken waarbij volbloedassay gebruikt is, is flurbiprofen een gemengde COX-1-/COX-2-remmer met enige selectiviteit voor COX-1.

### Farmacodynamische effecten

Preklinisch onderzoek duidt erop dat de R (-) enantiomeer van flurbiprofen en verwante NSAID's op het centrale zenuwstelsel kan inwerken; het voorgestelde werkingsmechanisme is via remming van geïnduceerd COX-2 ter hoogte van het ruggenmerg.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het is aangetoond dat een enkele dosis flurbiprofen 8,75 mg, direct in de keel aangebracht middels een zuigtablet, keelpijn verzacht, inclusief opgezwollen en ontstoken keelpijn, middels een significante vermindering (LS Mean Difference) in keelpijnintensiteit van 22 minuten (-5,5 mm) tot een maximum van 70 minuten (-13,7 mm) en blijvend significant tot 240 minuten (-3,5 mm) inclusief patiënten met (non)-streptokokken infecties. Een afname in het moeilijk slikken is aantoonbaar vanaf 20 minuten (-6,7 mm) tot een maximum van 110 minuten (-13,9 mm) en blijvend aantoonbaar tot 240 minuten (-3,5 mm). Afname van het gevoel van een gezwollen keel is aantoonbaar vanaf 60 minuten (-9,9 mm) tot een maximum van 120 minuten (-11,4 mm) en aantoonbaar tot 210 minuten (-5,1 mm).

De werkzaamheid van meervoudige doses gemeten middels de Sum of Pain Intensity Difference (SPID) over 24 uur toonde een significante afname in keelpijnintensiteit (-473,7 mm\*u tot -529,1 mm\*h), moeilijk slikken (-458,4 mm\*u tot 575, 0 mm\*u) en opgezwollen keel (-482,4 mm\*u tot 549,9 mm\*u) met een gesommeerd statistisch significant grotere afname in pijn, gemeten elk uur over 23 uur, voor alle 3 de metingen en een statistisch significant grotere afname van de verlichting van keelpijn over een 6 uur durende periode. De werkzaamheid van meervoudige doses over 24 uur en over 3 dagen is ook aangetoond.

Een statistisch significant grotere afname in de verlichting van keelpijnintensiteit met flurbiprofen 8,75 mg vanaf 7 uur is aangetoond bij patiënten die antibiotica innemen tegen een streptokokkeninfectie. Het analgetische effect van flurbiprofen 8,75 mg was niet verminderd door het gebruik van antibiotica bij patiënten met streptokokkenkeelpijn.

Na 2 uur inname van flurbiprofen 8,75 mg zuigtabletten was een significante afname aantoonbaar van keelpijnsymptomen zoals hoesten (50% versus 4%), verminderde eetlust (84% versus 57%) en koortsigheid (68% versus 29%). De zuigtablet lost binnen 5-12 minuten op in de mond en zorgt voor een aantoonbaar verzachtend en beschermend effect na 2 minuten.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen speciale studies uitgevoerd met kinderen. Werkzaamheid- en veiligheidsstudies naar flurbiprofen 8,75 mg zuigtabletten zijn uitgevoerd bij kinderen tussen 12 -17 jaar, maar er kan geen statistische conclusie worden getrokken vanwege de geringe hoeveelheid data.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Flurbiprofen 8,75 mg zuigtabletten lossen binnen 5-12 minuten op en worden na toediening snel geabsorbeerd. In het bloed wordt het na 5 minuten gedetecteerd en plasmaconcentraties bereiken 40-45 minuten na toediening een piek, waarna een gemiddeld laag niveau van 1,4 µg/ml wordt gedetecteerd. Dit is een ± 4,4 keer lager niveau dan bij een 50 mg tablet. Absorptie van flurbiprofen kan plaatsvinden middels passieve diffusie in de mond.

Hogere concentraties worden sneller gedetecteerd, afhankelijk van de farmaceutische dosis, dan bij een vergelijkbaar product en dosis.

### Distributie

Flurbiprofen wordt snel door het lichaam opgenomen en bindt uitgebreid aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie / Eliminatie

Flurbiprofen wordt voornamelijk via hydroxylatie gemetaboliseerd, en wordt snel en volledig via de nieren uitgescheiden. De halfwaardetijd is 3-6 uur. Flurbiprofen wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in moedermelk (< 0,05 µg/ml). Van een orale dosis flurbiprofen wordt ongeveer 20-25% onveranderd uitgescheiden.

### Ouderen en pediatrie patiënten

Er is geen verschil gemeld van de farmacokinetische parameters tussen ouderen en jongvolwassenen na het oraal toedienen van flurbiprofen zuigtabletten. Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend, na gebruik van flurbiprofen zuigtabletten 8,75 mg, bij kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik van flurbiprofen siroop of zetpil toont echter geen verschil aan in farmacokinetische parameters vergeleken met volwassenen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast alle informatie die vermeld is in andere rubrieken zijn er geen relevante preklinische data te melden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Isomalt (E953)  
Maltitol (E965)  
Sucralose  
Kaliumhydroxide  
Macrogol 300  
Sinaasappeloliesmaak  
Butylhydroxyanisol (E320)  
Bloedsinaasappelsmaak  
Levomenthol  
Bètacaroteen

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige PVC/PVDC/Alu blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 8, 10, 16, 24 zuigtabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE501724

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

<Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/10/2016

<Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}>

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 03/2019