

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flurbiprofen EG 8,75 mg zuigtabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zuigtablet bevat 8,75 mg flurbiprofen

Hulpstoffen met bekend effect:

Sucrose: 1344,4 mg/zuigtablet

Glucose: 1122,4 mg/zuigtablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zuigtablet

Heldere tot gelige, ronde zuigtablet met een diameter van 19±1 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Flurbiprofen EG 8,75 mg zuigtabletten is geïndiceerd voor een korte symptomatische verlichting van keelpijn bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:*

Een zuigtablet traag opzuigen/oplossen in de mond om de 3-6 uur volgens behoefte. Maximaal 5 zuigtabletten per 24 uur.

Aanbevolen wordt dit geneesmiddel maximaal drie dagen te gebruiken.

*Pediatrische patiënten:*

Niet geïndiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar.

*Ouderen:*

Er kan geen algemene dosis worden aanbevolen omdat het klinisch onderzoek beperkt is. Ouderen lopen een hoger risico op ernstige gevolgen van bijwerkingen.

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden verlaagd. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is flurbiprofen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

*Leverinsufficiëntie:*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden verlaagd. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2) is flurbiprofen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oromucosale toediening en kortetermijngebruik.

Zoals met alle zuigtabletten moet Flurbiprofen EG 8,75 mg zuigtabletten in de mond worden rondbewogen om plaatselijke irritatie te voorkomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die vroeger overgevoeligheidsreacties (bijv. astma, bronchospasme, rinitis, angio-oedeem of urticaria) hebben gekregen als reactie op acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.
- Actieve ulcus pepticum/hemorragie of voorgeschiedenis van terugkerende ulcus pepticum/bloeding (twee of meer aparte episoden van bewezen ulceratie) en darmulceratie.
- Voorgeschiedenis van maagdarmbloeding of -perforatie, ernstige colitis, hemorragische of hematopoëtische stoornissen gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's.
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig hart-, nier- of leverfalen (zie rubriek 4.4).

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

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie "Gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's" hieronder).

*Ouderen:*

Ouderen vertonen een hogere frequentie van bijwerkingen op NSAID's, vooral maagdarmbloeding en -perforatie, die fataal kunnen zijn.

*Ademhalingsstelselaandoeningen:*

Bronchospasme kan worden uitgelokt bij patiënten met bronchiaal astma of een allergische aandoening, of met een dergelijke voorgeschiedenis. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flurbiprofen bij deze patiënten.

*Andere NSAID's:*

Gelijktijdig gebruik van flurbiprofen en andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

*Systemische lupus erythematoses (SLE) en gemengde bindweefselziekte:*

Patiënten met SLE en gemengde bindweefselziekte lopen mogelijk een hoger risico op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8). Dit effect wordt echter gewoonlijk niet gezien bij kortdurend, beperkt gebruik van producten zoals zuigtabletten op basis van flurbiprofen.

*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 verlaging van de prostaglandinevorming veroorzaken en nierfalen versnellen. Patiënten die het grootste risico op deze reactie lopen, zijn patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie, patiënten die diuretica gebruiken en ouderen, maar dit effect wordt gewoonlijk niet gezien bij kortdurend, beperkt gebruik van producten zoals zuigtabletten op basis van flurbiprofen.

*Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:*

Voorzichtigheid (overleg met arts of apotheker) is vereist voorafgaand aan de behandeling bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartfalen, omdat vochtretentie, hypertensie en oedeem zijn gemeld in verband met behandeling met een NSAID.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral in hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico uit te sluiten wanneer flurbiprofen in een dagelijkse dosering van hoogstens 5 zuigtabletten wordt toegediend.

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte mogen slechts na zorgvuldige afweging behandeld worden met flurbiprofen. Het gebruik van zuigtabletten op basis van flurbiprofen in de aangegeven omstandigheden wordt als geschikt beschouwd op voorwaarde dat de tabletten in lage dosis en gedurende een korte periode worden gebruikt.

*Hepatisch:*

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

*Effecten op het zenuwstelsel:*

Door pijnstillers geïnduceerde hoofdpijn: Langdurig gebruik van pijnstillers zonder inachtneming van de richtlijnen kan hoofdpijn veroorzaken, die niet mag worden behandeld met een hogere dosis van het geneesmiddel.

*Gastro-intestinaal:*

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's aan patiënten met een voorgeschiedenis van maagdarmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat die aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's om het even wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij hogere doses NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien zich complicaties zoals bloeding of perforatie voordeden (zie rubriek 4.3), en bij ouderen, maar dit effect wordt gewoonlijk niet gezien bij kortdurend, beperkt gebruik van producten zoals Flurbiprofen EG 8,75 mg zuigtabletten. Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, moeten alle ongewone abdominale symptomen (vooral gastro-intestinale bloeding) aan hun medische hulpverlener melden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia, zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers en plaatjesaggregatieremmers, zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Als een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die flurbiprofen nemen, moet de behandeling worden stopgezet.

*Dermatologisch:*

Ernstige huidreacties, soms met fatale afloop, zoals exfoliatieve dermatitis, stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse werden zeer zelden gemeld bij gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). De behandeling met flurbiprofen moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosaletsels of andere tekenen van overgevoeligheid.

*Infecties*

Aangezien in geïsoleerde gevallen een exacerbatie van infectieuze ontstekingen (bijv. ontwikkeling van necrotiserende fasciitis) werd beschreven die samenvalt met het gebruik van een systemische NSAID, moet de patiënt onmiddellijk een arts raadplegen als symptomen van een bacteriële infectie optreden of verergeren tijdens behandeling met flurbiprofen. Eventueel moet overwogen worden om een anti-infectieuze behandeling met antibiotica op te starten.

*Maskering van symptomen van onderliggende infecties*

Epidemiologische studies suggereren dat systemische niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) symptomen van infectie kunnen maskeren, wat kan leiden tot vertraagde start van de juiste behandeling en daardoor de uitkomst van de infectie kan verergeren. Dit is waargenomen bij door bacteriën opgelopen pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer Flurbiprofen EG wordt toegediend terwijl de patiënt koorts of pijn heeft als gevolg van een infectie, wordt controle op de infectie aanbevolen.

*Suikerintolerantie*

Dit geneesmiddel bevat sucrose en glucose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Als de symptomen verergeren of als er nieuwe symptomen optreden, moet de behandeling worden herzien.

De zuigtablet moet tijdens het zuigen in de mond worden rondbewogen. Als irritatie van de mond optreedt, moet de behandeling worden stopgezet.

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

Flurbiprofen moet <u>vermeden</u> worden in combinatie met:	
Andere NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers	Vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's, aangezien dit het risico op bijwerkingen (vooral gastro-intestinale bijwerkingen zoals ulceratie en bloedingen) kan verhogen (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur (lage dosis)	Tenzij aspirine in lage dosering (niet meer dan 75 mg per dag) door een arts werd aangeraden, aangezien dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

<u>Voorzichtigheid is geboden</u> bij gebruik van flurbiprofen in combinatie met:	
Anticoagulantia	NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, versterken (zie rubriek 4.4).
Plaatjesaggregatieremmers	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 verminderen; ze kunnen de nefrotoxiciteit die door remming van het cyclo-oxygenase wordt veroorzaakt verhogen, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn).
Alcohol	Kan het risico op bijwerkingen, voornamelijk gastro-intestinale bloeding, verhogen.
Hartglycosiden	NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de glomerulaire filtratiesnelheid verlagen en de plasmaglycosidespiegels verhogen – geschikte controle en, indien nodig, dosisaanpassing worden aanbevolen.
Ciclosporine	Verhoogd risico op nefrotoxiciteit.

Corticosteroïden	Kunnen het risico op bijwerkingen, voornamelijk van het maagdarmkanaal, verhogen (zie rubriek 4.3).
Lithium	De serumconcentratie van lithium kan stijgen – geschikte controle en, indien nodig, dosisaanpassing worden aanbevolen.
Methotrexaat:	Toediening van NSAID's minder dan 24 uur voor of na de toediening van methotrexaat kan de concentratie van methotrexaat en de toxiciteit ervan verhogen.
Mifepriston	NSAID's mogen niet worden gebruikt 8-12 dagen na toediening van mifepriston, aangezien ze het effect van mifepriston kunnen verminderen.
Orale antidiabetica	Veranderingen in de bloedglucosewaarden zijn gemeld (frequenter controle wordt aanbevolen).
Fenytoïne	De serumconcentratie van fenytoïne kan stijgen – geschikte controle en, indien nodig, dosisaanpassing worden aanbevolen.
Kaliumsparende diuretica	Gelijktijdig gebruik kan hyperkaliëmie veroorzaken (controle van serumkalium verdient aanbeveling).
Probenecide Sulfinpyrazon	Geneesmiddelen die probenecide of sulfinpyrazon bevatten, kunnen de excretie van flurbiprofen vertragen.
Chinolonantibiotica	Gegevens uit dieronderzoek wijzen erop dat NSAID's het risico op convulsies bij gebruik van chinolonantibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen innemen, lopen mogelijk een hoger risico op convulsies.
Selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI's)	Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
Tacrolimus:	Mogelijk hoger risico op nefrotoxiciteit als NSAID's samen met tacrolimus worden toegediend.
Zidovudine:	Verhoogd risico op hematologische toxiciteit als NSAID's samen met zidovudine worden toegediend.

Tot nu toe hebben studies geen interacties tussen flurbiprofen en tolbutamide of antacida aan het licht gebracht.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van flurbiprofen tijdens de zwangerschap. Zelfs als de systemische blootstelling lager is vergeleken met orale toediening, is het niet bekend of de systemische blootstelling aan flurbiprofen die wordt bereikt na lokale toediening schadelijk kan zijn voor een embryo/foetus. Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskraam en op misvormingen van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou stijgen met de dosis en de duur van de behandeling. Referenties over de effecten van de prostaglandinesyntheseremming bij dieren worden in rubriek 5.3 vermeld.

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag flurbiprofen niet worden gebruikt tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als flurbiprofen wordt gebruikt door een vrouw die zwanger

probeert te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het systemisch gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers, waaronder flurbiprofen de foetus blootstellen aan:

- Cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- Nierdisfunctie, die kan evolueren tot nierinsufficiëntie met oligohydrannie;

De moeder en de pasgeborene, op het einde van de zwangerschap, aan:

- Mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een plaatjesaggregatieremmend effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden.
- Remming van baarmoedercontracties met als gevolg uitstel of verlenging van de arbeid.

Bijgevolg is flurbiprofen gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie sectie 4.3).

#### *Borstvoeding*

In beperkte studies verschijnt flurbiprofen in de moedermelk in zeer lage concentraties, die waarschijnlijk geen nadelig effect hebben op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Gezien de mogelijke nadelige effecten van NSAID's op zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt flurbiprofen echter niet aanbevolen voor gebruik bij moeders die borstvoeding geven.

#### *Vruchtbaarheid*

Er zijn aanwijzingen dat stoffen die de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, de vrouwelijke vruchtbaarheid nadelig kunnen beïnvloeden door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar bij beëindiging van de behandeling.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en gezichtsstoornissen zijn echter mogelijke bijwerkingen na inname van NSAID's. Als dit het geval is, mag men niet rijden en geen machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

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

- Specifieke allergische reacties en anafylaxie
- Reactiviteit van de luchtwegen, zoals astma, verergering van astma, bronchospasme, dyspneu.
- Allerhande huidreacties, zoals jeuk, urticaria, angio-oedeem en minder vaak exfoliatieve en bulleuze dermatosen (waaronder epidermale necrolyse en erythema multiforme).

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld in verband met behandeling met een NSAID.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral in hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico voor flurbiprofen 8,75 mg zuigtabletten uit te sluiten.

De volgende lijst van bijwerkingen betreft de bijwerkingen die gemeld werden met de doses van flurbiprofen als vrij verkrijgbaar geneesmiddel en voor kortetermijngebruik.

Zeer vaak (> 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: slapeloosheid

*Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten*

Niet bekend: Oedeem, hypertensie en hartfalen

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie

Soms: slaperigheid

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Vaak: keelirritatie

Soms: verergering van astma en bronchospasme, dyspneu, piepende ademhaling, orofaryngeale blaarvorming en faryngeale hypo-esthesie

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: diarree, mondulceratie, nausea, pijn in de mond, paresthesie van de mond, orofaryngeale pijn, ongemak in de mond (warm of branderig gevoel of tintelingen in de mond)

Soms: opgezwollen buik, buikpijn, constipatie, droge mond, dyspepsie, flatulentie, glossodynie, dysgeusie, orale dysesthesie, braken

*Lever- en galaandoeningen:*

Niet bekend: hepatitis

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms: allerlei vormen van huiduitslag, pruritus

Niet bekend: ernstige vormen van huidreacties zoals bulleuze reacties, waaronder het Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Soms: koorts, pijn

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:

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou, website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Overdosering

*Symptomen:*

De meeste patiënten die klinisch belangrijke hoeveelheden NSAID's hebben ingenomen, zullen enkel last krijgen van nausea, braken, epigastrische pijn en minder vaak diarree. Tinnitus, hoofdpijn en gastro-intestinale bloeding zijn ook mogelijk. Bij een ernstigere intoxicatie met NSAID's wordt toxiciteit van het centrale zenuwstelsel gezien met sufheid, af en toe opwindings, wazig zicht en desoriëntatie of coma. Af en toe krijgen patiënten convulsies. Bij een ernstige intoxicatie met NSAID's kan metabole acidose optreden en kan de protrombinetijd/INR (International Normalized

Ratio) toenemen, waarschijnlijk door interferentie met de effecten van circulerende stollingsfactoren. Acute nierinsufficiëntie en leverbeschadiging kunnen optreden. Verergering van astma is mogelijk bij astmalijders.

#### *Behandeling:*

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn en omvat het vrijhouden van de luchtwegen en monitoring van de cardiale en vitale parameters totdat deze stabiel zijn.

Overweeg orale toediening van actieve kool of een maagspoeling en, indien nodig, correctie van de serumelektrolyten als de patiënt zich aanmeldt binnen 1 uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid. Indien frequent of langdurig, moeten convulsies worden behandeld met intraveneus diazepam of lorazepam. Geef bronchodilatoren voor astma. Er bestaat geen specifiek antidotum voor flurbiprofen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere keelproducten, keelproducten ATC-code: R02AX01

#### Werkingsmechanisme

Flurbiprofen is een propionzuurderivaat-NSAID dat werkzaam is via remming van de prostaglandinesynthese.

#### Farmacodynamische effecten

Bij de mens heeft flurbiprofen krachtige pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen. Er is aangetoond dat een dosis van 8,75 mg opgelost in kunstmatig speeksel de prostaglandinesynthese in gekweekte humane respiratoire cellen vermindert. Volgens onderzoeken waarbij volbloedassay gebruik wordt, is flurbiprofen een gemengde COX-1-/COX-2-remmer met enige selectiviteit voor COX-1.

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Bij patiënten die antibiotica innamen voor een streptokokkeninfectie werd een significant grotere afname van keelpijnintensiteit met flurbiprofen 8,75 mg vastgesteld vanaf 7 uur na inname van de



antibiotica. Het analgetisch effect van flurbiprofen 8,75 mg nam niet af door het gebruik van antibiotica bij patiënten met door streptokokken veroorzaakte keelpijn.

Twee uur na inname van de eerste dosis flurbiprofen 8,75 mg zuigtabletten werd een significante afname gezien van enkele van de met keelpijn geassocieerde symptomen die bij aanvang aanwezig waren, waaronder hoest (50% versus 4%), verminderde eetlust (84% versus 57%) en koortsigheid (68% versus 29%). De zuigtablet lost binnen 5 à 12 minuten op in de mond en zorgt voor een meetbaar verzachtend en beschermend effect na 2 minuten.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met kinderen. Er werden werkzaamheids- en veiligheidsstudies met flurbiprofen 8,75 mg zuigtabletten uitgevoerd met kinderen tussen 12 en 17 jaar oud, maar er kunnen geen statistische conclusies worden getrokken vanwege de beperkte steekproefomvang.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De zuigtabletten lossen binnen 5 à 12 minuten op en flurbiprofen wordt snel geabsorbeerd. In het bloed wordt het na 5 minuten gedetecteerd en de plasmaconcentratie bereikt 40-45 minuten na toediening een piek, waarna een gemiddeld laag niveau van 1,4 µg/ml wordt gedetecteerd. Dit is ongeveer 4,4 keer lager dan bij een tablet van 50 mg. Absorptie van flurbiprofen kan plaatsvinden middels passieve diffusie in de mond. De absorptiesnelheid is afhankelijk van de farmaceutische vorm, waarbij de piekconcentraties sneller worden bereikt dan na een equivalente ingeslikte dosis, maar van dezelfde orde grootte zijn.

#### Distributie

Flurbiprofen wordt snel over het hele lichaam verdeeld en is grotendeels aan plasma-eiwitten gebonden.

#### Metabolisme / Eliminatie

Flurbiprofen wordt voornamelijk via hydroxylatie gemetaboliseerd en wordt via de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3 à 6 uur. Flurbiprofen wordt in zeer lage concentraties uitgescheiden in moedermelk (minder dan 0,05 µg/ml). Van een orale dosis flurbiprofen wordt ongeveer 20-25% in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

#### Speciale groepen

Er is geen verschil gemeld in farmacokinetische parameters tussen ouderen en jongvolwassenen na orale toediening van flurbiprofen-tabletten. Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend van kinderen jonger dan 12 jaar die flurbiprofen 8,75 mg toegediend kregen. Het gebruik van flurbiprofen-siroop of -zetabletten toont echter geen significante verschillen in farmacokinetische parameters vergeleken met volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### *Acute en chronische toxiciteit:*

Toxicologische studies werden uitgevoerd na eenmalige en herhaalde toediening bij verschillende diersoorten over een periode tot 2 jaar. Met doses van 12 en 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag werden veranderingen van de nierpapillen en gastro-intestinale letsels waargenomen, welke vaker optraden bij hogere doses.

#### *Mutageen en carcinogeen potentieel:*

Carcinogeniciteits- en mutageniciteitsstudies hebben geen aanwijzingen van carcinogeen of mutageen potentieel aan het licht gebracht.

#### *Reproductietoxiciteit:*

Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer resulteerde in een toename van het pre- en postimplantatieverlies en de embryofetale sterfte. Bovendien werd een verhoogde incidentie van verschillende misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van de organogenese.

Bij ratten die tijdens de dracht werden blootgesteld aan 0,4 mg/kg/dag en meer, werd een verhoogde incidentie van doodgeboren jongen waargenomen. De relevantie van deze bevinding voor de mens is echter onduidelijk en deze waarneming wordt niet weerspiegeld in de ervaring met flurbiprofen bij de mens tot dusver.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Vloeibare glucose  
Macrogol 300 (E-1521)  
Pepermuntolie  
Levomenthol

### **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**

PVC-PVDC/aluminum blisterverpakkingen in een bedrukte kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 8, 12, 16, 20, 24 zuigtabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE505031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/01/2017

Datum van laatste verlenging: 14/01/2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

12/2023