

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GARDIFEN Direct, 8,75 mg/dawkę, aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (3 rozpylenia) zawiera 8,75 mg flurbiprofenu.

Jedno rozpylenie zawiera 2,92 mg flurbiprofenu.

1 mL aerozolu do stosowania w jamie ustnej zawiera 16,2 mg flurbiprofenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 0,26 mg/mL, co odpowiada 0,14 mg/dawkę.

Aromaty miętowy i wiśniowy (zawierają d-limonen, cytral, eugenol): 0,324 mg/dawkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór

Przezroczysty roztwór o smaku miętowym i wiśniowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy GARDIFEN Direct jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym ostrego bólu gardła u osób dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli w wieku 18 lat i powyżej*

Jedna dawka 8,75 mg (3 rozpylenia) podawana na tylną część gardła co 3-6 godzin, w zależności od potrzeby, maksymalnie do 5 dawek w okresie 24 godzin.

Nie wdychać podczas rozpylania aerozolu.

Zaleca się stosowanie tego produktu leczniczego przez maksymalnie trzy dni.

Należy przyjmować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego GARDIFEN Direct u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma ogólnych zaleceń odnośnie dawki, ponieważ do chwili obecnej doświadczenia kliniczne są ograniczone. U osób w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych następstw działań niepożądanych.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W ciężkich stadiach choroby produkt leczniczy jest przeciwwskazany.

### Sposób podawania

Wyłącznie do podawania na śluzówkę jamy ustnej i krótkotrwałego stosowania.

Przed pierwszym użyciem należy wstrząsnąć aplikatorem i uruchomić pompkę, kierując dyszę od siebie, i rozpylić minimum cztery razy, aż do uzyskania lekkiej jednolitej mgiełki. W ten sposób pompka jest przygotowana do użycia.

Pomiędzy kolejnymi dawkami należy skierować dyszę od siebie i rozpylić co najmniej raz, aby uzyskać lekką jednolitą mgiełkę. Przed podaniem produktu należy zawsze upewnić się, że wytwarzana jest lekka jednolita mgiełka.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. astma, skurcz oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) związanymi z przyjęciem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Czynny lub stwierdzony w wywiadzie nawracający wrzód trawienny/krwotok (dwa lub więcej odrębnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia) i owrzodzenie jelit.
- Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, ciężkie zapalenie jelita grubego, zaburzenia krwotoczne lub dotyczące wytwarzania krwi, związane z wcześniejszym leczeniem przy użyciu NLPZ.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność serca, nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do kontrolowania objawów.

### Zakażenia

Ponieważ w pojedynczych przypadkach opisywano zaostrzenie stanów zapalnych o podłożu zakaźnym (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) w związku czasowym ze stosowaniem ogólnoustrojowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jako klasy, zaleca się, aby pacjent niezwłocznie skonsultował się z lekarzem, jeśli objawy zakażenia bakteryjnego wystąpią lub nasilą się podczas leczenia flurbiprofenem w postaci aerozolu. Należy rozważyć, czy wskazane jest rozpoczęcie antybiotykoterapii przeciwzakaźnej.

W przypadku ropnego bakteryjnego zapalenia gardła/migdałków, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, ponieważ należy dokonać ponownej oceny leczenia.

Jeśli objawy nasilają się lub jeśli pojawiają się nowe objawy, należy dokonać ponownej oceny leczenia. W przypadku wystąpienia podrażnienia jamy ustnej, należy zaprzestać stosowania flurbiprofenu.

### Maskowanie objawów współistniejących zakażeń

Badania epidemiologiczne wskazują, że działające ogólnoustrojowo niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, a tym samym do nasilenia się zakażenia. Sytuację taką zaobserwowano w przypadku bakteryjnego, pozaszpitalnego zapalenia płuc i bakteryjnych powikłań ospy wietrznej. Podczas podawania produktu leczniczego GARDIFEN Direct w czasie występowania gorączki lub bólu związanego z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane po podaniu NLPZ, w szczególności krwawienie z przewodu pokarmowego lub jego perforacja, co może prowadzić do zgonu.

#### Układ oddechowy

U osób chorujących na astmę albo z astmą lub chorobą alergiczną w wywiadzie może dojść do skurczu oskrzeli. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania flurbiprofenu u tych pacjentów.

#### Inne NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania flurbiprofenu w aerozolu z NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

#### Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej może występować zwiększone ryzyko rozwoju aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8), jednak działanie to zazwyczaj nie występuje podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia produktów takich jak flurbiprofen w aerozolu.

#### Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, nerek i wątroby

Istnieją doniesienia, że NLPZ mają toksyczny wpływ na nerki, powodując śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek. Stosowanie NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i przyspieszyć rozwój niewydolności nerek. Pacjenci o najwyższym ryzyku wystąpienia takich powikłań to osoby z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, pacjenci stosujący leki moczopędne oraz osoby w podeszłym wieku, jednak działania te zazwyczaj nie występuje podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia produktów takich jak flurbiprofen w aerozolu.

#### Wpływ na wątrobę i nerki

Należy zachować ostrożność w przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby lub nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

#### Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Wymagane jest zachowanie ostrożności (omówienie z lekarzem lub farmaceutą) przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) niewydolnością serca, gdyż w związku z leczeniem NLPZ opisywano zatrzymywanie płynów, nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres) może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Nie ma wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla flurbiprofenu podczas stosowania w dobowej dawce nie przekraczającej 5 dawek po 8,75 mg (3 rozpylenia aerozolu na dawkę).

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stwierdzoną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni flurbiprofenem wyłącznie po dokładnym rozważeniu. Stosowanie flurbiprofenu w postaci aerozolu we wskazanych przypadkach uważa się za odpowiednie pod warunkiem krótkotrwałego stosowania małych dawek.

#### Wpływ na układ nerwowy

Poanalgetyczny ból głowy: W przypadku długotrwałego (> 3 miesięcy) stosowania przeciwbólowych produktów leczniczych, podawanych co dwa dni lub częściej, może wystąpić lub nasilić się ból głowy. Bólu głowy wywołanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (ang. *medication-overuse headache*, MOH) nie należy leczyć poprzez zwiększanie dawki. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie przeciwbólowych produktów leczniczych i skonsultować się z lekarzem.

### Wpływ na przewód pokarmowy

NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), gdyż stany te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego mogące zakończyć się zgonem, opisywano po zastosowaniu wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia, z towarzyszącymi objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez nich.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta wraz z większymi dawkami NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie, jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku, jednakże ryzyko to zazwyczaj nie występuje podczas krótkotrwałego, ograniczonego użycia produktów takich jak flurbiprofen w aerozolu. Pacjentom, u których występowało działanie toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osobom w podeszłym wieku, zaleca się zgłaszanie lekarzowi wszelkich niepokojących objawów brzusznych (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub krwawień z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia, należy odstawić flurbiprofen.

### Reakcje hematologiczne

Podobnie jak inne NLPZ, flurbiprofen może hamować agregację płytek i wydłużać czas krwawienia. Flurbiprofen w aerozolu powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem nieprawidłowego krwawienia.

### Reakcje skórne

Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, reakcje skórne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka (patrz punkt 4.8). Należy zaprzestać stosowania flurbiprofenu w aerozolu w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Pacjenci z cukrzycą mogą stosować ten produkt leczniczy po konsultacji z lekarzem.

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,14 mg alkoholu (etanolu) w każdej dawce. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Produkt leczniczy GARDIFEN Direct zawiera substancje aromatyczne z d-limonenem, cytalem i eugenolem, które mogą powodować reakcje alergiczne.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

| <b>Należy <u>unikać</u> stosowania flurbiprofenu w połączeniu z poniższymi produktami leczniczymi:</b> |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Inne NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2</i>                                        | Należy unikać równoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego takich jak wrzody i krwawienia) (patrz punkt 4.4). |
| <i>Kwas acetylosalicylowy (małe dawki)</i>                                                             | O ile lekarz nie zalecił stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (nie większych niż 75 mg na dobę), ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).                         |

| <b>Flurbiprofen powinien być stosowany z zachowaniem <u>ostrożności</u> w połączeniu z następującymi produktami leczniczymi:</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Leki przeciwzakrzepowe</i>                                                                                                    | NLPZ mogą nasilać efekt działania leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                             |
| <i>Leki przeciwplytkowe</i>                                                                                                      | Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                           |
| <i>Leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II)</i>             | NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych, a inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać nefrotoksyczność spowodowaną hamowaniem cyklooksygenazy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani). |
| <i>Alkohol</i>                                                                                                                   | Alkohol może zwiększać ryzyko reakcji niepożądanych, szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego.                                                                                                                                                                 |
| <i>Gliozydy nasercowe</i>                                                                                                        | NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu, toteż zaleca się odpowiednie monitorowanie i, w razie konieczności, modyfikację dawki.                                          |
| <i>Cyklosporyna</i>                                                                                                              | Zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności.                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Kortykosteroidy</i>                                                                                                           | Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                           |
| <i>Lit</i>                                                                                                                       | Możliwe zwiększenie stężenia litu w surowicy, toteż zaleca się odpowiednie monitorowanie i, w razie konieczności, modyfikację dawki.                                                                                                                             |
| <i>Metotreksat</i>                                                                                                               | Podanie NLPZ przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działania toksycznego.                                                                                                                       |
| <i>Mifepriston</i>                                                                                                               | Nie należy stosować NLPZ w okresie 8 – 12 dni po podaniu mifepristonu, ponieważ mogą one osłabiać jego działanie.                                                                                                                                                |
| <i>Doustne leki przeciwcukrzycowe</i>                                                                                            | Zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi (zalecane częstsze badania).                                                                                                                                                                                           |
| <i>Fenytoina</i>                                                                                                                 | Możliwość zwiększenia stężenia fenytoiny w surowicy, toteż zaleca się odpowiednie monitorowanie i, w razie konieczności, modyfikację dawki.                                                                                                                      |
| <i>Diuretyki oszczędzające potas</i>                                                                                             | Równoczesne stosowanie może prowadzić do hiperkaliemii (zaleca się badanie stężenia potasu w surowicy).                                                                                                                                                          |
| <i>Probenecyd i sulfinpirazon</i>                                                                                                | Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie flurbiprofenu.                                                                                                                                                               |
| <i>Antybiotyki z grupy chinolonów</i>                                                                                            | Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach i ludziach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek. |

|                                                                   |                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Antybiotyki</i>                                                | Skojarzone z antybiotykami chinolonowymi. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.                |
| <i>Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)</i> | Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).                                                                     |
| <i>Takrolimus</i>                                                 | Stosowanie NLPZ jednocześnie z takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego.                                                              |
| <i>Zydowudyna</i>                                                 | Podczas stosowania NLPZ jednocześnie z zydowudyną zwiększa się ryzyko toksycznego działania na układ krwiotwórczy.                                         |
| <i>Flukonazol</i>                                                 | Może zwiększać stężenie flurbiprofenu w surowicy.                                                                                                          |
| <i>Leki zobojętniające kwas żołądkowy</i>                         | Mogą zwiększać szybkość wchłaniania flurbiprofenu - istotność kliniczna nie jest znana.                                                                    |
| <i>Pokarm</i>                                                     | Jednoczesne podawanie z pokarmem może opóźnić osiągnięcie skuteczności.                                                                                    |
| <i>Acetazolamid</i>                                               | Flurbiprofen może powodować niewielkie zwiększenie pozornej objętości dystrybucji acetazolamidu w stanie stacjonarnym. Istotność kliniczna nie jest znana. |

Do chwili obecnej żadne badania nie wykazały interakcji między flurbiprofenem i tolbutamidem.

#### Dzieci i młodzież

Brak dodatkowych informacji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego GARDIFEN Direct w okresie ciąży. Nawet jeżeli narażenie ogólnoustrojowe na produkt leczniczy GARDIFEN Direct po zastosowaniu miejscowym jest mniejsze niż po podaniu flurbiprofenu w postaci doustnej, nie wiadomo, czy może być ono szkodliwe dla zarodka/płodu. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży produktu leczniczego GARDIFEN Direct nie należy stosować, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli jest on stosowany, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy.

W trzecim trymestrze ciąży ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn, w tym produktu leczniczego GARDIFEN Direct, może powodować toksyczne działanie na układ krążeniowo-oddechowy i nerki u płodu. Pod koniec ciąży może wystąpić wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka, a poród może być opóźniony. Z tego względu produkt leczniczy GARDIFEN Direct jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

#### Karmienie piersią

Ograniczone badania pokazują, że flurbiprofen przenika do mleka matki w bardzo małych ilościach i jest mało prawdopodobne, aby wpływał niekorzystnie na karmione piersią niemowlę. Jednakże z powodu możliwych działań niepożądanych NLPZ u niemowląt karmionych piersią, nie zaleca się stosowania flurbiprofenu w aerozolu u matek karmiących piersią.

#### Płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest odwracalne i ustępuje po zakończeniu leczenia.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia są możliwymi

działaniami niepożądanymi podczas stosowania NLPZ. W przypadku wystąpienia takich objawów, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości na NLPZ, które mogą obejmować:

- (a) Nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksję.
- (b) Reaktywność dróg oddechowych, np. astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli, duszność.
- (c) Różne reakcje skórne, np. świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz, rzadziej, dermatozy przebiegające ze złuszczeniem naskórka i powstawaniem pęcherzy (w tym nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy)

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Nie ma wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla flurbiprofenu w postaci aerozolu do stosowania w jamie ustnej (roztwór).

Poniższy wykaz działań niepożądanych dotyczy flurbiprofenu 8,75 mg w dawkach dostępnych bez recepty, stosowanych przez krótki czas.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość

##### *Zaburzenia układu krążenia i naczyń mózgowych*

Częstość nieznana: obrzęk, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: zawroty głowy, ból głowy, parestezje

Niezbyt często: senność

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często: podrażnienie gardła

Niezbyt często: zaostrzenie astmy i skurcz oskrzeli, duszność, świszczący oddech, pęcherze w jamie ustnej, niedoczulica gardła

##### *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*

Bardzo często: zapalenie jamy ustnej

Często: biegunka, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, ból jamy ustnej, parestezje w jamie ustnej, ból jamy ustnej i gardła, dyskomfort w jamie ustnej (uczucie ciepła, pieczenia albo mrowienia w jamie ustnej)

Niezbyt często: rozdęcie jamy brzusznej, ból brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, ból języka, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia w jamie ustnej, wymioty

Bardzo rzadko: krwawienie z przewodu pokarmowego

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: różne wysypki skórne, świąd

Bardzo rzadkie: obrzęk naczynioruchowy

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, takie jak reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*  
Niezbýt często: gorączka, ból

*Zaburzenia układu immunologicznego*  
Rzadko: reakcja anafilaktyczna

*Zaburzenia psychiczne*  
Niezbýt często: bezsenność

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*  
Rzadko: żółtaczka  
Częstość nieznana: zapalenie wątroby

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

U większości pacjentów, którzy przyjęli klinicznie istotne dawki NLPZ, wystąpią jedynie nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku ciężkiego zatrucia, NLPZ wpływają toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się to sennością, a bardzo rzadko także pobudzeniem, zaburzeniami widzenia, dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie mogą wystąpić napady drgawkowe. Podczas ciężkich zatruc NLPZ może wystąpić kwasica metaboliczna, a czas protrombinowy/INR może być wydłużony, prawdopodobnie z powodu zakłóceń działania znajdujących się w krwioobiegu czynników krzepnięcia. Może wystąpić ostra niewydolność nerek lub uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

### Leczenie

Leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący, zapewniający drożność dróg oddechowych i monitorowanie czynności serca i funkcji życiowych, do czasu ich stabilizacji. Należy rozważyć doustne podanie węgla aktywowanego, płukanie żołądka oraz, w razie potrzeby, wyrównanie zaburzeń elektrolitów w surowicy, jeśli pacjent zgłosi się w ciągu jednej godziny od zażycia potencjalnie toksycznej dawki. W przypadku częstych lub długotrwałych drgawek należy zastosować dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku objawów astmy, należy podać lek rozszerzający oskrzela. Nie ma specyficznego antidotum dla flurbiprofenu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach gardła, inne leki stosowane w chorobach gardła, kod ATC: R02AX01

Flurbiprofen jest pochodną kwasu propionowego (NLPZ), która działa hamująco na syntezę prostaglandyn. U ludzi flurbiprofen wykazuje silne działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne oraz wykazano, że dawka 8,75 mg rozpuszczona w sztucznej ślinie powodowała zmniejszenie syntezy prostaglandyn w hodowlach ludzkich komórek dróg oddechowych. Badania z użyciem pełnej krwi pokazują, że flurbiprofen jest mieszanym inhibitorem COX-1/COX-2, wykazującym pewną selektywność względem COX-1.

Badania przedkliniczne wskazują, że enancjomer R (-) flurbiprofenu i pokrewnych NLPZ może działać na ośrodkowy układ nerwowy, a sugerowanym mechanizmem działania jest hamowanie indukowanej COX-2 na poziomie rdzenia kręgowego.

Wykazano, że pojedyncza dawka flurbiprofenu 8,75 mg podana miejscowo do gardła w postaci trzech rozpyleń łagodziła ból gardła, obrzęk i stan zapalny, znacznie zmniejszając nasilenie zmian chorobowych w gardle (AUC) względem krzywej wyjściowej (średnia różnica (odchylenie standardowe)) dla aktywnego leczenia w porównaniu z placebo, w okresie od 0 do 2 godzin (-1,82 (1,35) vs -1,13 (1,14)), 0 do 3 godzin (2,01 (1,405) vs -1,31 (1,233)) i 0 do 6 godzin (-2,14 (1,551) vs -1,50 (1,385)).

Istotne różnice wartości AUC względem wartości wyjściowej w okresie 0 - 6 godzin w porównaniu do placebo obserwowano również w przypadku innych cech bólu gardła, w tym natężenia bólu (-22,50 (17,894) vs -15,64 (16,413)), trudności w połykaniu (-22,50 (18,260) vs 16,01 (15,451)), obrzęku gardła (-20,97 (18,897) vs 13,80 (15,565)) i złagodzenia bólu gardła (3,24 (1,456) vs 2,47 (1,248)). Zmiana względem wartości początkowej w poszczególnych punktach czasowych dla różnych cech bólu gardła była znamienna począwszy od 5 minut do 6 godzin.

U pacjentów przyjmujących antybiotyki z powodu zakażenia paciorkowcami obserwowano statystycznie znamienne, większe złagodzenie bólu gardła po flurbiprofenu 8,75 mg pastylki do ssania począwszy od 7 godziny po przyjęciu antybiotyku. Działanie przeciwbólowe flurbiprofenu 8,75 mg pastylki do ssania nie ulegało osłabieniu przez podawanie antybiotyków w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez paciorkowce.

Obserwowano również skuteczność dawek wielokrotnych przez okres 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono swoistych badań produktu flurbiprofenu u dzieci. Badania skuteczności i bezpieczeństwa flurbiprofenu 8,75 mg pastylki do ssania obejmowały dzieci w wieku 12 - 17 lat, jednak z powodu małej liczebności próby nie można wyciągnąć wniosków z analizy statystycznej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Pojedyncza dawka flurbiprofenu 8,75 mg jest dostarczana bezpośrednio do gardła w trzech rozpyleniach; flurbiprofen szybko się wchłania i jest wykrywany we krwi po upływie 2 do 5 minut, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 30 minutach od podania; stężenie utrzymuje się na niskim średnim poziomie 1,6 µg/mL, które jest około 4 razy niższe niż dla tabletki 50 mg. Wykazano, że flurbiprofen w postaci aerozolu do jamy ustnej jest biorównoważny z flurbiprofenem w postaci pastylek do ssania w dawce 8,75 mg. Wchłanianie flurbiprofenu może następować w przedsionku jamy ustnej na drodze dyfuzji biernej. Szybkość wchłaniania zależy od postaci farmaceutycznej, a maksymalne stężenie osiągane jest szybciej i ma podobną wartość, jak w przypadku połyknięcia równoważnej dawki.

#### Dystrybucja

Flurbiprofen ulega szybkiej dystrybucji w organizmie i w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza.

#### Metabolizm

Flurbiprofen jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji.

### Eliminacja

Flurbiprofen jest wydalany przez nerki. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3 do 6 godzin. Flurbiprofen jest wydalany w bardzo małych ilościach w mleku u ludzi (mniej niż 0,05 µg/mL). Około 20% - 25% doustnej dawki flurbiprofenu ulega wydaleniu w postaci niezmienionej.

### Szczególne grupy pacjentów

Nie stwierdzono różnic parametrów farmakokinetycznych między osobami w podeszłym wieku a młodymi dorosłymi ochotnikami, po doustnym podaniu flurbiprofenu w postaci tabletek. Nie ma danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 12 lat po podaniu flurbiprofenu w dawce 8,75 mg, jednakże stosowanie syropu oraz czopków zawierających flurbiprofen nie wskazuje na jakiegokolwiek istotne różnice parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z osobami dorosłymi.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak jest innych istotnych danych przedklinicznych oprócz informacji już zawartych w punktach 4.4, 4.6 i 4.8.

Opublikowane dane wykazały, że flurbiprofen może stanowić zagrożenie dla przedziału wodnego, zwłaszcza dla ryb.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

betadeks (E 459)

hydroksypropylobetadeks

disodu fosforan dwunastowodny

kwas cytrynowy (E 330) (do ustalenia pH)

sodu wodorotlenek

sacharyna sodowa (E 954)

woda oczyszczona

aromat wiśniowy (zawierający naturalne substancje aromatyczne: d-limonen, cytral, eugenol; etanol, glicerolu trójoctan(E 1518), woda, propylenowy glikol(E 1520), kwas askorbinowy (E 300), alfa-tokoferol (E 307), kwas cytrynowy (E 330))

aromat miętowy (zawierający naturalne substancje aromatyczne: d-limonen; propylenowy glikol (E 1520), glicerolu trójoctan(E 1518), alfa-tokoferol (E 307), etanol, pulegon, mentofuran)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy GARDIFEN Direct, 8,75 mg/dawkę, aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór, znajduje się w butelce HDPE z pompką dozującą z PE/PP/POM, w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 15 mL roztworu, zapewniające 83 rozpylenia.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmalab Poland Sp. z o.o.  
ul. Siemianowicka 84  
41-902 Bytom

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**