

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Bolbon<sup>®</sup>, 8,75 mg, lozenge

INN: flurbiprofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna lozenga sadrži 8,75 mg flurbiprofena.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna lozenga sadrži 1344,4 mg saharoze i 1122,4 mg glukoze, tečne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Lozenga.

Providne do žućkaste, okrugle lozenge, dijametra 19±1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Bolbon je namenjen za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje bola u grlu kod odraslih i dece starije od 12 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### *Odrasli i deca starija od 12 godina*

Jedna lozenga se sisa/otapa lagano u ustima na svakih 3 do 6 sati, po potrebi. Tokom 24 sata, maksimalno se može uzeti 5 lozengi.

Preporučuje se da se ovaj lek primenjuje najduže 3 dana.

##### *Pedijatrijska populacija*

Lek nije indikovano za upotrebu kod dece mlađe od 12 godina.

##### *Starije osobe*

Imajući u vidu da su klinička iskustva ograničena, ne može se dati opšta preporuka u pogledu doze. Starije osobe imaju povećani rizik od nastanka ozbiljnih posledica neželjenih reakcija.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno smanjenje doze. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega, flurbiprofen je kontraindikovano (videti odeljak 4.3.).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno smanjenje doze. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak 5.2), flurbiprofen je kontraindikovan (videti odeljak 4.3.).

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru upotrebom najmanje efektivne doze potrebne za kontrolu simptoma u najkraćem vremenskom periodu (videti odeljak 4.4).

### Način primene

Za kratkotrajnu oromukozalnu upotrebu.

Kao i sve lozenge, Bolbon, lozenge treba premeštati u ustima prilikom otapanja, da bi se izbegla lokalna iritacija.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti koji su ranije imali reakcije preosetljivosti (npr. astmu, bronhospazam, rinitis, angioedem ili urtikariju) na acetilsalicilnu kiselinu ili druge nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).
- Postojeći ili raniji rekurentni peptički ulkus/hemoragija (dve ili više jasnih epizoda potvrđenih ulceracija) i intestinalna ulceracija.
- Postojanje u istoriji bolesti gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije, težak kolitis, hemoragijski ili hematopoetski poremećaji povezani sa prethodnom primenom NSAIL.
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).
- Teška srčana, bubrežna ili hepatična insuficijencija (videti odeljak 4.4).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću meru upotrebom najmanje efektivne doze potrebne za kontrolu simptoma u najkraćem vremenskom periodu (videti gastrointestinalni i kardiovaskularni rizik u tekstu ispod).

#### *Starija populacija*

Kod starijih osoba povećana je učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalnog krvarenja i perforacije koje mogu biti smrtonosne.

#### *Respiratorni sistem*

Bronhospazam može da se pojavi kod pacijenata koji imaju ili su imali bronhijalnu astmu ili neko alergijsko oboljenje. Flurbiprofen treba koristiti sa oprezom kod ovih pacijenata.

#### *Drugi NSAIL*

Treba izbegavati uzimanje NSAIL uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, istovremeno sa flurbiprofenom (videti odeljak 4.5).

#### *Sistemska lupus erythematosus (SLE) i mešovito oboljenje vezivnog tkiva*

Pacijenti sa SLE i mešovitim oboljenjem vezivnog tkiva mogu imati povećani rizik od pojave aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8). Međutim, ovaj efekat nije uobičajen kod kratkotrajne, ograničene upotrebe lekova kao što su flurbiprofen lozenge.

#### *Kardiovaskularna, bubrežna i hepatična oštećenja*

Prijavljeni su slučajevi nefrotoksičnosti usled primene NSAIL, u različitim oblicima koji uključuju intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i bubrežnu insuficijenciju. Upotreba NSAIL može izazvati dozno zavisno smanjenje stvaranja prostaglandina, a precipitati mogu izazvati bubrežnu insuficijenciju. Pacijenti sa

oštećenom funkcijom bubrega, oštećenjem funkcije srca, poremećajem funkcije jetre, kao i pacijenti koji uzimaju diuretike i starije osobe imaju veći rizik za nastanak ove reakcije. Međutim, ovaj efekat nije uobičajen kod kratkotrajne, ograničene upotrebe lekova kao što su flurbiprofen lozenge.

#### *Dejstva na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem*

Potreban je oprez (konsultacija sa lekarom ili farmaceutom) pre početka primene leka kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju hipertenziju i/ili srčanu insuficijenciju, s obzirom na to da su retencija tečnosti, hipertenzija i edem prijavljeni u vezi sa primenom NSAIL.

Podaci iz kliničkih i epidemioloških studija ukazuju na to da primena nekih NSAIL (uglavnom u većim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda) može biti povezana sa blagim povećanjem rizika za pojavu arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dovoljno podataka kako bi se isključio rizik za flurbiprofen u maksimalnoj dnevnoj dozi od 5 lozengi dnevno.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba sa oprezom da koriste flurbiprofen. Upotreba flurbiprofen lozengi kod navedenih oboljenja je prihvatljiva samo u malim dozama i tokom kratkog vremenskog perioda.

#### *Dejstvo na jetru*

Blagi do umereni poremećaji funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.8).

#### *Dejstva na nervni sistem*

Glavobolja izazvana analgeticima: u slučaju produžene upotrebe analgetika ili usled upotrebe mimo preporuka, može se javiti glavobolja, koja se ne sme lečiti povećanom dozom leka.

#### *Dejstvo na gastrointestinalni sistem*

NSAIL treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa gastrointestinalnim oboljenjima u istoriji bolesti (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) obzorom da se ova stanja mogu pogoršati (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti smrtonosni, prijavljeni su kod primene svih NSAIL, u bilo kom trenutku terapije, sa upozoravajućim simptomima ili bez njih ili prethodnog postojanja podataka o pojavi ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije, raste sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa istorijom ulkusa, posebno ukoliko se iskomplikovao hemoragijom ili perforacijom (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih osoba. Međutim, ovaj efekat nije uobičajen kod kratkotrajne, ograničene upotrebe lekova kao što su flurbiprofen lozenge. Pacijenti sa istorijom toksičnih gastrointestinalnih reakcija, posebno starije osobe, treba da prijave svom lekaru bilo koji neuobičajen abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje).

Savetuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno koriste lekove koji mogu da povećaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombocitni lekovi, kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija kod pacijenata koji koriste flurbiprofen, terapiju treba prekinuti.

#### *Dermatološka dejstva*

Ozbiljne reakcije na koži, od kojih su neke smrtonosne, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, veoma retko su prijavljivane u vezi sa primenom NSAIL (videti odeljak 4.8). Treba prekinuti sa primenom flurbiprofena pri pojavi prvih znakova osipa na koži, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

### Infekcije

Opisani su izolovani slučajevi pogoršanja infektivnih zapaljenja (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) koje je u vezi sa vremenom primene sistemskih NSAID, tako da se pacijentu savetuje da odmah konsultuje lekara ukoliko se pojave simptomi bakterijske infekcije ili se pogoršaju tokom terapije flurbiprofenom. Treba proceniti da li je indikovano da se počne sa antiinfektivnom antibiotskom terapijom.

### Netolerancija na šećere

Ovaj lek sadrži saharozu i glukozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Treba ponovo proceniti primenu terapije ovim lekom ako se simptomi pogoršavaju ili dođe do pojave novih simptoma.

Lozengu treba premeštati u ustima dok se ne rastvori. Terapiju treba prekinuti u slučaju iritacije u ustima.

## 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

<b>Primenu flurbiprofena u kombinaciji sa sledećim lekovima treba izbegavati</b>	
<i>Drugi NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2</i>	Izbegavati istovremenu primenu dva ili više NSAID, jer se time može povećati rizik za pojavu neželjenih reakcija (uglavnom gastrointestinalnih, kao što su ulkusi i krvarenje) (videti odeljak 4.4).
<i>Acetilsalicilna kiselina (u malim dozama)</i>	Osim ako lekar propiše male doze acetilsalicilne kiseline (ne veće od 75 mg na dan), jer ona može da poveća rizik za pojavu neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

<b>Flurbiprofen u kombinaciji sa sledećim lekovima treba primenjivati sa oprezom</b>	
<i>Antikoagulansi</i>	NSAID mogu da povećaju dejstva antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).
<i>Antitrombotični lekovi</i>	Povećan rizik za gastrointestinalne ulceracije ili krvarenje (videti odeljak 4.4).
<i>Antihipertenzivni lekovi (diuretici, ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora)</i>	NSAID mogu da oslabe dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova; ovi lekovi mogu da povećaju nefrotoksičnost izazvanu inhibicijom ciklooksigenaze, uglavnom kod pacijenata sa narušenom bubrežnom funkcijom (pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani).
<i>Alkohol</i>	Može se povećati rizik za neželjene reakcije, uglavnom krvarenje u gastrointestinalnom traktu.
<i>Kardiotonični glikozidi</i>	NSAID mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti obim glomerularne filtracije i povećati koncentracije glikozida u plazmi - preporučuje se odgovarajuće praćenje i, ako je potrebno, prilagođavanje doze.
<i>Ciklosporin</i>	Povećan rizik za nefrotoksičnost.
<i>Kortikosteroidi</i>	Može se povećati rizik za pojavu neželjenih reakcija, uglavnom u gastrointestinalnom traktu (videti odeljak 4.3).
<i>Litijum</i>	Mogu se povećati koncentracije litijuma u serumu - preporučuje se odgovarajuće praćenje i, ako je potrebno, prilagođavanje doze.
<i>Metotreksat</i>	Upotreba NSAID 24 h pre ili posle primene metotreksata može povećati koncentraciju metotreksata i njegovo toksično dejstvo.
<i>Mifepriston</i>	NSAID ne treba koristiti 8-12 dana posle primene mifepristona, s obzirom na to da NSAID mogu smanjiti dejstvo mifepristona.
<i>Oralni antidiabetici</i>	Prijavljena je promena koncentracija glukoze u krvi (preporučuje se češća kontrola).
<i>Fenitoin</i>	Mogu se povećati koncentracije fenitoina u serumu -preporučuje

	se odgovarajuće praćenje i, ako je potrebno, prilagođavanje doze.
<i>Diuretici koji štede kalijum</i>	Istovremena upotreba može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se praćenje koncentracija kalijuma u serumu).
<i>Probenecid Sulfinpirazon</i>	Lekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu da odlože izlučivanje flurbiprofena.
<i>Hinolonski antibiotici</i>	Podaci dobijeni na životinjama ukazuju da primena NSAIL u kombinaciji sa hinolonskim antibioticima može da poveća rizik od pojave konvulzija. Pacijenti koji uzimaju NSAIL i hinolone mogu imati veći rizik za pojavu konvulzija.
<i>Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)</i>	Povećani rizik za gastrointestinalne ulceracije ili krvarenje (videti odeljak 4.4).
<i>Takrolimus</i>	Moguće je povećanje rizika za pojavu nefrotoksičnosti kada se NSAIL koriste istovremeno sa takrolimusom.
<i>Zidovudin</i>	Povećan rizik za hematološku toksičnost kada se NSAIL primenjuju istovremeno sa zidovudinom.

Do sada, nijedna studija nije pokazala interakciju između flurbiprofena i tolbutamida ili antacida.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% na otprilike 1,5%. Veruje se da se ovaj rizik povećava sa povećanjem doze i produženjem terapije. Podaci o uticaju inhibicije sinteze prostaglandina kod životinja su opisani u odeljku 5.3.

Ne preporučuje se upotreba flurbiprofena tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je neophodno. Žene koje pokušavaju da zatrudne ili su u prvom ili drugom trimestru trudnoće, treba upotrebljavati najmanju moguću dozu tokom najkraćeg mogućeg vremena.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu da izlože fetus sledećem:

- kardipulmonalnoj toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaj funkcije bubrega, koji može uznapredovati do insuficijencije bubrega sa oligo-hidroamnionom.

Odnosno, majku i novorođenče, na kraju trudnoće sledećem:

- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregaciono dejstvo do kojeg može doći, čak i pri veoma malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija uterusa što dovodi do odlaganja ili produženja porođaja.

Posledično, flurbiprofen je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće.

##### Dojenje

Ograničene studije su pokazale da se flurbiprofen izlučuje u majčino mleko u veoma malim koncentracijama i mala je verovatnoća da će izazvati negativan uticaj na odojčce. Pa ipak, zbog mogućeg neželjenog uticaja NSAIL na odojčad, flurbiprofen se ne preporučuje dojiljama.

## Plodnost

Postoje određeni dokazi da lekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu da izazovu smanjenje plodnosti kod žena uticanjem na ovulaciju. Ovo dejstvo je reverzibilno po prekidu terapije.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pa ipak, vrtoglavica i poremećaji vida su moguća neželjena dejstva primene NSAIL. U slučaju njihovog ispoljavanja, potrebno je upozoriti pacijente da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Prijavljene su reakcije preosetljivosti na NSAIL i one se mogu ispoljiti kao:

- nespecifične alergijske reakcije i anafilaksa,
- reakcije respiratornog trakta kao što su: astma, pogoršanje astme, bronhospazam i dispnea,
- različite kožne reakcije kao što su svrab, urtikarija, angioedem i mnogo ređe ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu i *erythema multiforme*).

Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni u vezi sa NSAIL terapijom.

Klinička studija i epidemiološki podaci ukazuju na to da neki NSAIL (uglavnom u velikim dozama i pri dugotrajnom lečenju) mogu biti povezani sa blagim povećanjem rizika za pojavom arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4). Nema dovoljno podataka da se isključi rizik pri primeni flurbiprofen, lozengi u dozi od 8,75 mg.

Sledeća lista neželjenih dejstava se odnosi na ona prijavljena usled kratkotrajne primene flurbiprofena u dozama leka sa režimom izdavanja bez lekarskog recepta.

Učestalost je definisana kao:

veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

*Nepoznata učestalost:* anemija, trombocitopenija.

#### **Poremećaji imunskog sistema**

*Retko:* anafilaktička reakcija.

#### **Psihijatrijski poremećaji**

*Povremeno:* nesаница.

#### **Kardiološki i vaskularni poremećaji**

*Nepoznata učestalost:* edem, hipertenzija i srčana insuficijencija.

#### **Poremećaji nervnog sistema**

*Često:* vrtoglavica, glavobolja, parestezija.

*Povremeno:* pospanost.

#### **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

*Često:* iritacija grla.

*Povremeno:* pogoršanje astme i bronhospazam, dispnea, zviždanje prilikom disanja, orofaringealni plikovi, faringealna hipoestezija.

#### **Gastrointestinalni poremećaji**

*Često:* dijareja, ulceracije oralne mukoze, mučnina, bol u ustima, oralna parestezija, orofaringealni bol, nelagodnost u ustima (osećaj toplote ili žarenja ili peckanja u ustima)

*Povremeno:* abdominalna distenzija, abdominalni bol, konstipacija, suva usta, dispepsija, nadutost, glasodinija, disgeuzija, oralna disestezija, povraćanje.

### **Hepatobilijarni poremećaji**

*Nepoznato:* hepatitis.

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Povremeno:* različiti osipi na koži, svrab.

*Nepoznato:* teški oblici kožnih reakcija kao što su bulozne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

### **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**

*Povremeno:* pireksija, bol.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosi koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### *Simptomi*

Kod većine pacijenata koji uzmu klinički značajne količine NSAIL neće se pojaviti ništa ozbiljnije od mučnine, povraćanja, epigastričnog bola ili, još ređe, dijareje. Takođe su mogući tinitus, glavobolja i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. U slučaju ozbiljnijeg trovanja sa NSAIL, zapaža se toksičnost centralnog nervnog sistema koja se manifestuje kao pospanost, povremena ekscitacija, zamućen vid i dezorijentacija ili koma. Pacijenti povremeno imaju konvulzije. Kod ozbiljnog trovanja sa NSAIL može doći do metaboličke acidoze, a protrombinsko vreme/INR (engl. *international normalized ratio*) može biti produženo, verovatno usled ometanja delovanja faktora koagulacije. Može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre. Kod astmatičara, moguće je pogoršanje astme.

### *Terapija*

Terapija treba da bude simptomatska i suportivna i da uključi održavanje prohodnosti vazdušnih puteva i praćenje srčanog rada i vitalnih znakova sve dok se ne stabilizuju.

Treba razmotriti upotrebu aktivnog uglja ili gastričnu lavažu, i ukoliko je potrebno, korekciju elektrolita u serumu, unutar jednog sata od primene potencijalno toksične doze leka. Ako su konvulzije učestale ili produžene, treba ih lečiti intravenskom primenom diazepama ili lorazepama. U slučaju astme, primeniti bronhodilatatore. Ne postoji specifičan antidot za flurbiprofen.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** lekovi za lečenje bolesti grla; ostali lekovi za lokalnu terapiju sluznice ždrela.

**ATC šifra:** R02AX01

### Mehanizam dejstva

Flurbiprofen je derivat propionske kiseline, NSAID koji deluje tako što inhibira sintezu prostaglandina.

### Farmakodinamska dejstva

Kod ljudi, flurbiprofen ispoljava snažno analgetičko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo i pokazano je da doza od 8,75 mg rastvorena u veštačkoj salivi smanjuje sintezu prostaglandina u kulturi humanih respiratornih ćelija. Prema studijama koje su koristile uzorke pune krvi, flurbiprofen je kombinovani COX-1/COX-2 inhibitor sa određenom selektivnošću prema COX-1.

Pretkliničke studije ukazuju da R (-) enantiomer flurbiprofena i slični NSAID mogu imati uticaj na centralni nervni sistem; smatra se da mehanizam dejstva može biti inhibicija indukcije COX-2 na nivou kičmene moždine.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Pokazano je da pojedinačna doza flurbiprofena od 8,75 mg primenjena lokalno u grlu, u obliku lozengi, ublažava tegobe kod bola u grlu, uključujući otok i zapaljenje grla, kroz značajno smanjenje (engl. *LS Mean Difference*) intenziteta bola u grlu od 22 minuta (- 5,5 mm), dostižući maksimum za 70 minuta (- 13,7 mm) i ostajući u značajnoj količini do 240 minuta (- 3,5 mm) uključujući pacijente sa streptokoknom i nestreptokoknom infekcijom; smanjenje tegoba sa gutanjem je nastupilo posle 20 minuta (- 6,7 mm), dostižući maksimum za 110 minuta (- 13,9 mm) i ostajući do 240 minuta (- 3,5 mm), a smanjenje osećaja otečenosti grla je nastupilo za 60 minuta (- 9,9 mm), dostižući maksimum za 120 minuta (- 11,4 mm) i ostajući do 210 minuta (- 5,1 mm).

Efikasnost višestrukih doza je merena korišćenjem metode kojom se meri zbir razlike intenziteta bola (engl. *Sum of Pain Intensity Differences*, SPID) tokom 24 sata i pokazano je značajno smanjenje intenziteta bola u grlu (- 473,7 mm\*h do -529,1 mm\*h), olakšanje otežanog gutanja (- 458,4 mm\*h do -575, 0 mm\*h) i smanjenje otoka (- 482,4 mm\*h do - 549,9 mm\*h) sa statistički značajnim sumiranim smanjenjem bola u svakom ispitivanom intervalu tokom 23 sata za sva tri merena parametra, kao i statistički značajno ublažavanje tegoba bola u grlu tokom 6 sati procenjivanog vremena. Efikasnost višedozne primene posle 24 sata, kao i posle 3 dana je takođe pokazana.

Kod pacijenata koji uzimaju antibiotike za streptokoknu infekciju, pokazano je statistički značajno ublažavanje intenziteta bola kod zapaljenja grla sa flurbiprofenom u dozi od 8,75 mg posle 7 sati i više posle primene antibiotika. Analgetski efekat flurbiprofena u dozi od 8,75 mg se nije smanjio usled primene antibiotika za terapiju pacijenata sa streptokoknim zapaljenjem grla.

Tokom 2 sata posle prve doze, flurbiprofen 8,75 mg lozenge dovode do značajnog nestanka nekih od simptoma udruženih sa zapaljenjem grla prisutnim na početku, uključujući kašalj (50% naspram 4%), gubitak apetita (84% naspram 57%) i groznicu (68% naspram 29%). Lozenge se rastapaju u ustima u roku od 5 do 12 minuta i obezbeđuju merljiv umirujući i oblažujući efekat za 2 minuta.

### Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene specifične studije kod dece. Studije ispitivanja efikasnosti i bezbednosti flurbiprofena 8,75 mg lozengi su uključile adolescente uzrasta od 12 do 17 godina, iako statistički zaključci nisu izvedeni zbog male veličine uzorka.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Lozenge se rastvaraju za 5-12 minuta, a flurbiprofen se brzo resorbuje, sa mogućnošću detekcije u krvi posle 5 minuta i maksimalnim koncentracijama u plazmi nakon 40-45 minuta nakon primene, ali koncentracija leka ostaje na srednje niskom nivou od 1,4 mikrogram/mL što je približno 4,4 puta manja koncentracija u odnosu na tabletu u dozi od 50 mg. Resorpcija flurbiprofena može započeti u bukalnoj šupljini pasivnom difuzijom. Step en resorpcije zavisi od farmaceutskog oblika pri čemu se maksimalne koncentracije dostižu brže, ali su slične onima koje se dobijaju posle primene ekvivalentne doze koja je progutana.

### Distribucija

Flurbiprofen se brzo raspodeljuje u organizmu i u velikom stepenu vezuje za proteine plazme.

### Metabolizam/Eliminacija

Flurbiprofen se uglavnom metaboliše hidroksilacijom i izlučuje putem bubrega. Poluvreme eliminacije je 3 do 6 sati. Flurbiprofen se u veoma maloj količini izlučuje u majčino mleko (manje od 0,05 mikrogram/mL). Približno 20-25% oralno unetog flurbiprofena se izlučuje nepromenjeno.

### Posebne grupe pacijenata

Nisu prijavljene razlike u farmakokinetičkim parametrima između starijih i mlađih odraslih dobrovoljaca posle oralne primene flurbiprofen tableta. Iako ne postoje farmakokinetički podaci kod dece mlađe od 12 godina posle primene 8,75 mg flurbiprofena smatra se da nema značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima kod dece i odraslih, posle primene flurbiprofen sirupa i supozitorija.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### *Akutna i hronična toksičnost*

Sprovedene su toksikološke studije posle pojedinačnog i ponovljenog doziranja kod nekoliko životinjskih vrsta uzrasta do 2 godine. Uočene su promene na bubrežnim papilama i gastrointestinalna oštećenja posle izlaganja dnevnim dozama od 12 i 25 mg/kg telesne mase, koje su se češće javljale sa primenom većih doza.

### *Mutageni i karcinogeni potencijal*

Studije karcinogenosti i mutagenosti nisu pokazale karcinogeni ni mutageni potencijal.

### *Reproduktivna toksičnost*

Kod životinja je primena inhibitora sinteze prostaglandina rezultovala povećanjem pre i postimplantacionih gubitaka i embrio/fetalnom smrtnošću. Dodatno, povećana incidenca nekoliko malformacija, uključujući kardiovaskularnu, prijavljena je kod životinja koje su izlagane inhibitorima sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Kod pacova koji su izlagani dozama od 0,4 mg/kg/dnevno i više, tokom trudnoće, primećena je povećana incidenca za mrtvorodne mladunce. Pa ipak, relevantnost ove činjenice za ljude je pod sumnjom i do sada se nije odrazila na iskustvo kod ljudi sa flurbiprofenom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Saharoza  
Glukoza, tečna  
Makrogol 300 (E-1521)  
Etarsko ulje pitome nane  
Levomentol

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Bolbon, lozenge, 12 x (8,75 mg)*

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Al blister koji sadrži 12 lozengi.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 12 lozengi) i Uputstvo za lek.

*Bolbon, lozenge, 24 x (8,75 mg)*

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Al blister koji sadrži 12 lozengi.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 24 lozenge) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC

Industrijska 8, Obrenovac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Bolbon, lozenge, 12 x (8,75 mg):* 515-01-01171-18-001

*Bolbon, lozenge, 24 x (8,75 mg):* 515-01-01177-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

26.03.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2020.