REF. RF1526076/21 REG. ISP N° 26513/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
STREPFEN INTENSIVE MIEL Y LIMÓN SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 8,75 mg

---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Strepfen Intensive Solución en Spray Flurbiprofeno 8,75 mg Sabor Miel y Limón

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis contiene 8,75 mg de Flurbiprofeno.
Excipientes: c.b.p.
(Ver detalles de excipientes sección No. 6.1)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución en Spray

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Strepfen está indicado para el alivio sintomático del dolor de garganta.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento a ser administrado debe ser el más corto posible para el control de síntomas, hasta máximo 3 días.
Adultos:
Aplique 1 dosis (3sprays) cada 3-6 horas como se requiera. No exceder 5 dosis en un periodo de 24 horas.

Niños mayores de 12 años: como la dosis de adultos.
Niños: No indicado para niños menores de 12 años (ver sección 4.3).
Adultos mayores: No se puede recomendar una dosis general, ya que hasta la fecha la experiencia clínica es limitada. Los ancianos corren un mayor riesgo de las graves consecuencias de reacciones adversas (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia leve a moderada de la función hepática, no se requiere reducción de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, Flurbiprofeno está contraindicado (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia leve a moderada de la función renal, no se requiere reducción de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave, el Flurbiprofeno está contraindicado (ver sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Flurbiprofeno o a cualquiera de los excipientes en el producto.
Pacientes que previamente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, asma, broncoespasmo, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
Úlcera activa o antecedentes de úlcera péptica recurrente / hemorragia (dos o más episodios distintos de ulceración comprobada) y ulceración intestinal.
Antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal, colitis severa, trastornos hemorrágicos o hematopoyéticos relacionados a terapia previa con AINEs.
Último trimestre de embarazo. (Véase la sección 4.6)
Insuficiencia cardiaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4)
Uso en niños menores de 12años.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.
Los efectos no deseados se pueden reducir al mínimo usando la dosis efectiva menor y la duración más corta de tratamiento necesaria para controlar los síntomas

Adultos mayores
Los adultos mayores tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación, que puede ser fatal.

Respiratorio:
Los broncoespasmos pueden producirse en pacientes que sufren o tienen antecedentes previos de asma bronquial o enfermedad alérgica. Flurbiprofeno debe usarse con precaución en estos pacientes.

Otros AINEs:
Debe evitarse el uso de de flurbiprofeno con AINE concomitantes, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (ver sección 4.5).

Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo:
Los pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden tener un riesgo aumentado de meningitis aséptica (ver sección 4.8), sin embargo, este efecto no suele observarse en productos de uso limitado a corto plazo como flurbiprofeno.

Insuficiencia Cardiovascular, Renal y Hepática:
Se ha informado que los AINEs causan nefrotoxicidad en diversas formas incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. La administración de AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y producir insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo a esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos y ancianos, sin embargo, este efecto no suele observarse en productos de uso limitado a corto plazo, como flurbiprofeno**.**

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:
Precaución (discutir con el médico o farmacéutico) antes de iniciar el tratamiento, se requiere precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardiaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con la terapia con AINEs.
Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs (particularmente en dosis altas y en tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un **moderado** aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o derrame). No hay datos suficientes para excluir tal riesgo para el flurbiprofeno cuando se administra a la dosis máxima diaria.

Hepático:
Disfunción hepática leve a moderada (ver secciones 4.3 y 4.8)

Efectos del Sistema Nervioso
Cefalea inducida por analgésicos - En caso de uso prolongado de analgésicos o de uso más allá de lo recomendado, puede producirse cefalea, la cual no debe ser tratada con dosis mayores del medicamento.

Gastrointestinal:
Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos pueden ser exacerbados (ver sección 4.8)

Se ha notificado hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal, que puede ser fatal, con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de episodios gastrointestinales graves.

El riesgo de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal es mayor con el aumento de las dosis de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, particularmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en ancianos, sin embargo, este efecto no suele verse con productos de uso limitado a corto plazo tales como flurbiprofeno**.**
Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, particularmente ancianos, deben reportar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) a su profesional de la salud. Debe advertirse precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes, lo que podría aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).
Si se presenta hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que reciben flurbiprofeno, el tratamiento debe ser retirado.

Dermatológico:
Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs (ver sección 4.8). Flurbiprofeno debe interrumpirse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Infecciones:
Dado que en casos aislados se ha descrito una exacerbación de inflamaciones infecciosas (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) en asociación temporal con el uso de AINE sistémicos como clase, se aconseja al paciente consultar inmediatamente a un médico si aparecen o empeoran signos de una infección bacteriana durante la terapia con flurbiprofeno.
Si los síntomas empeoran o aparecen nuevos síntomas, el tratamiento debiese ser evaluado por un profesional de la salud.
Si ocurre irritación de la boca, el tratamiento debiera ser retirado.

Efectos hematológicos
Flurbiprofeno, como los demás AINEs, puede inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. Flurbiprofeno solución para pulverización bucal debe utilizarse con precaución en pacientes con potencial de sangrado anómalo.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Flurbiprofeno debe evitarse en combinación con:	
Otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2:	Evite el uso concomitante de dos o más AINEs, ya que esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos (especialmente efectos adversos gastrointestinales como úlceras y sangrado) (ver sección 4.4).
Ácido acetilsalicílico (a dosis bajas)	A menos que la aspirina en dosis bajas (no superior a 75 mg diarios) haya sido aconsejada por un médico, ya que esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.4).

Flurbiprofeno debe usarse con precaución en combinación con:	
Anticoagulantes:	Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4).
Agentes antiplaquetarios	Aumento del riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
Medicamentos antihipertensivos (Diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II):	Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos, pueden aumentar la nefrotoxicidad causada por la inhibición de la ciclooxigenasa, especialmente en pacientes con función renal comprometida (los pacientes deben estar adecuadamente hidratados)
Alcohol	Puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente de sangrado en el tracto gastrointestinal.
Glucósidos cardíacos:	Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos, si es necesario, se recomienda control adecuado y ajuste de la dosis.
Ciclosporina:	Aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
Corticosteroides:	Puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente del tracto gastrointestinal (ver sección 4.3)
Litio:	Puede aumentar los niveles séricos de litio. se recomienda control adecuado y, si es necesario, ajustar la dosis.
Metotrexato:	La administración de AINEs dentro de 24 horas antes o después de la administración de metotrexato puede conducir a concentraciones elevadas de metotrexato y un aumento en su efecto tóxico.
Mifepristona:	Los AINE no deben utilizarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona ya que los AINE pueden reducir el efecto de la mifepristona.
Antidiabéticos orales	Se ha informado alteración de los niveles de glucosa en sangre (se recomienda aumentar el chequeo)
Fenitoína	Puede aumentar los niveles séricos de fenitoína, se recomienda control adecuado y, si es necesario, ajustar la dosis.
Diuréticos ahorradores de potasio	El uso concomitante puede causar hiperpotasemia
Probenecid / sulfinpirazona	Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de flurbiprofeno.
Quinolona antibióticos	datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con quinolona. Los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Aumento del riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
Tacrolimus:	Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administra AINEs con tacrolimus.
Zidovudina:	Aumento del riesgo de toxicidad hematológica cuando se administran

	AINEs con zidovudina.

Hasta la fecha, ningún estudio ha revelado interacciones entre el flurbiprofeno y tolbutamida o antiácidos.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia
Embarazo
La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y / o al desarrollo embrionario / fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardiaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas da como resultado una pérdida aumentada antes y después del implante y una letalidad embriofetal. Además, en los animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico se ha informado de una mayor incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares. Durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, flurbiprofeno no debe administrarse a menos que sea claramente necesario. Si flurbiprofeno es utilizado por una mujer que intenta concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer
• A el feto:
- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis;

• A la madre y recién nacido, al final del embarazo, a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas que resulta en retraso o prolongación del parto.

Por consiguiente, el flurbiprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia
En estudios limitados, flurbiprofeno aparece en la leche materna en concentraciones muy bajas y es poco probable que afecte negativamente al lactante. Sin embargo, debido a los posibles efectos adversos de los AINE en lactantes, Strepfen no se recomiendan en madres lactantes. Véase la sección 4.4 sobre la fertilidad femenina.

Fertilidad
Existe alguna evidencia que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/ prostaglandinas pueden causar deterioro de la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al retirar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre capacidad de conducir y de utilizar las maquinarias.
No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Se pueden producir mareos, adormecimiento y alteraciones visuales después de tomar AINEs. Si ocurriera alguna de estas reacciones adversas, el paciente no debería conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos no deseados
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad a los AINEs, que pueden consistir en:
(a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxis
(b) reactividad del tracto respiratorio, p.e. Asma, asma agravada, broncoespasmo, disnea
(c) diversas reacciones cutáneas, p.e. prurito, urticaria, angioedema y más raramente dermatosis exfoliativa y ampollosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme).

Se ha reportado edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs. Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (particularmente en dosis altas y en tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4). No hay datos suficientes para excluir tal riesgo para flurbiprofeno 8,75 mg.

La siguiente lista de efectos adversos se refiere a los experimentados con Flurbiprofeno a dosis de venta directa para uso a corto plazo.
(Muy frecuentes (≥ 1/10), Comunes (≥1 / 100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1 / 1000 a <1/100), Raros (≥1 / 10000 a <1/1000), Muy Raro (<1/10000), Se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles))

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Se desconoce: anemia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:
Raros: reacción anafiláctica

Desórdenes psiquiátricos:
Poco frecuentes: insomnio

Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares
Se desconoce: Edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareos, cefalea, parestesia
Poco frecuentes: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuentes: irritación de la garganta
Poco frecuentes: exacerbación del asma y broncoespasmo, disnea, sibilancias, ampollas orofaríngeas, hipoestesia faríngea.

Desórdenes gastrointestinales:
Frecuentes: diarrea, ulceración bucal, náuseas, dolor oral, parestesia oral, dolor orofaríngeo, malestar bucal (sensación de calor o ardor o hormigueo en la boca).
Poco frecuentes: distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca, dispepsia, flatulencia, glosodinia, disgeusia, disestesia oral, vómitos

Trastornos hepatobiliares:
Se desconoce: hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: varias erupciones en la piel, prurito.
Se desconoce: formas graves de reacción cutánea, como reacciones ampollas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: pirexia, dolor

Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la comercialización del medicamento es importante. Permite seguir controlando el equilibrio beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales de la salud se les pide que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis
Síntomas:
La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINEs **desarrollan** náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, más raramente, diarrea. Tinitus, dolor de cabeza y sangrado gastrointestinal también son posibles. En el envenenamiento más serio con AINEs, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, manifestándose como somnolencia, ocasionalmente excitación, visión borrosa y desorientación o coma. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan convulsiones. En intoxicación grave con AINEs puede ocurrir acidosis metabólica y puede prolongarse el tiempo de protrombina / INR, probablemente debido a la interferencia con la acción de los factores de coagulación circulantes. Pueden producirse insuficiencia renal aguda y daño hepático. La exacerbación del asma es posible en los asmáticos.

Tratamiento:
El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo e incluir el mantenimiento de una vía aérea clara y vigilancia de los signos cardíacos y vitales hasta estabilización. Considerar la administración oral de carbón activado o lavado gástrico y, si es necesario, la corrección de los electrolitos séricos y si el paciente se presenta dentro de 1 hora de ingestión o una cantidad potencialmente tóxica**.** Si es frecuente o prolongado, las convulsiones deben ser tratadas con diazepam intravenoso o lorazepam**.** Administre broncodilatadores para el asma. No existe un antídoto específico para Flurbiprofeno.

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

5.1. Características Farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones para la garganta, otras preparaciones para la garganta.
Código ATC: R02AX01
Flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico AINE, que actúa a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En humanos, flurbiprofeno tiene potentes propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias y la dosis de 8,75 mg disuelta en saliva artificial ha demostrado reducir la síntesis de prostaglandinas en células respiratorias humanas cultivadas. Según estudios usando el análisis de sangre entera, el flurbiprofeno es un inhibidor mixto COX-1 / COX-2 con cierta selectividad hacia la COX1.
Los estudios preclínicos sugieren que el enantiómero R (-) de flurbiprofeno y los AINE relacionados pueden actuar sobre el sistema nervioso central; El mecanismo sugerido es mediante la inhibición de la COX 2 inducida a nivel de la médula espinal.

Flurbiprofeno combina la eficacia de un antiinflamatorio y analgésico con acción local.
Inicio del alivio a partir de 5 minutos hasta 6 hrs.

5.2. Características Farmacocinéticas

Absorción
Con 3 pulsaciones se libera una dosis única de flurbiprofeno 8,75 mg directamente en la garganta. El flurbiprofeno se absorbe rápidamente, siendo detectado en sangre a los 2 - 5 minutos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30 minutos de la administración, pero permanecen a un nivel medio bajo de 1,6 µg/mL, que es aproximadamente 4 veces inferior a la dosis de un comprimido de 50 mg de flurbiprofeno. La absorción del flurbiprofeno puede producirse desde la cavidad bucal por difusión pasiva.

Distribución
El flurbiprofeno se distribuye con rapidez por todo el organismo y se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación / eliminación
El flurbiprofeno es metabolizado principalmente por hidroxilación y se excreta por los riñones. Tiene una semivida de eliminación de 3 a 6 horas. El flurbiprofeno se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche materna (inferiores a 0,05 µg/ml). Aproximadamente el 20%-25% de una dosis oral de flurbiprofeno se excreta de forma inalterada.

5.3. Datos preclínicos de seguridad
No existen datos preclínicos de relevancia adicionales a la información ya incluida en otras secciones pertinentes.

6.Propiedades farmacéuticas
6.1. Lista de excipientes
Betadex, dodecahidrato fosfato de sodio, Ácido cítrico monohidrato, **metilparabeno**, **propilparabeno**, Hidróxido de Sodio, Sabor a Miel, Sabor a Limón, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, Sacarina sódica, Hidroxi-propil betadex, Agua purificada.

6.2 Periodo de Eficacia
24 meses. Almacenado a no más de **25**ºC.

6.3 Precauciones especiales de almacenamiento:
Mantenga en su envase original

6.4 Naturaleza del envase.
Frasco plástico de polietileno de alta densidad, de color blanco opaco, con una bomba multicomponente, la cual dosifica 180 ul por spray, y cuna sobretapa. Impreso o etiquetado.

6.5 Precauciones especiales de disposición
Ninguna

Referencias de literatura

* Monografía clínica del producto

1. MedicinesComplete. Martindale: The Complete Drug Reference2019.

2. MedicinesComplete. Stockley's Drug Interactions2019.

3. Minimum Clinical Particulars: Non-Selective POM NSAIDs for Systemic Administration (excluding Aspirin/Salicylic acid derivatives). 2007. at https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141204151926/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con2033954.pdf.)

4. Reckitt Benckiser. **TH0609:** An open,randomised, single-dose crossover study to compare the bioavailability of flurbiprofen from five different 8.75mg lozenge formulations in adult healthy volunteers2007 4/30/2007.

5. Reckitt Benckiser. **TH1013:** An open label, single dose, randomised, threey way crossover, relative bioavailability / bioequivalence study comparing the pharmacokinetics of flurbiprofen following an 8.75 mg US lozenge formulation. an 8.75 mg EU formulation and a 50 mg generic Asaid® tablet in fasted, healthy subjects2012 2012.

6. Moore N. Ibuprofen: A journey from prescription to over-the-counter use. Journal of the Royal Society of Medicine, Supplement 2007;100:2-6.

7. The Key elements for the Summaries of Product Characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005 (EMEA/CHMP/343456/2005). 2005. at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500074137.pdf.)

8. Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (ec) no 726/2004, for nonselective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) (EMEA/CHMP/410051/2006). 2006. at https://www.ema.europa.eu/documents/other/opinion-chmp-pursuant-article-53-regulation-ec-no-726/2004-non-selective-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids_en.pdf.)

9. MHRA Public Assessment Report: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population, January 2010. 2010. at http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-par/documents/websiteresources/con068576.pdf.)

10. Angiotensin II-antagonists and Non-steroidal anti-inflammatory drugs including Selective COX II-inhibitors. Increased risk of renal adverse effects due to interactions. SPC Recommendations agreed by the PhVWP in December 2003. 2003. at http://www.ogyi.hu/dynamic/PhVWP_ajanalsok//2003_pdf/NSAID_interaction_%20with_%20diuretics_ACEI_Angiotensin_II2003.pdf.)

11. Wording of the Summaries of Product Characteristics of Acetylsalicylic acid and Non- Steroidal Anti-inflammatory Drugs with regard to Use during Pregnancy and Risk of Miscarriage and Congenital Malformations as agreed by the PhVWP in April 2004. 2004. at

http://www.ogyi.hu/dynamic/PhVWP_ajanalsok//2004_pdf/NSAID_pregnancy2004.pdf.)

12. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). 2017. at www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5000034 12.pdf.)

13. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). 2009. at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.)

14. CMDh Annotated QRD Template for MR/DC Procedures (Based on version 10 of the QRD template for CP). February 2016. 2016. At http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC50 0004368.pdf.)

15. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Flurbiprofen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases. Drugs 1979;18:417-38.

16. Buchanan WW, Kassam YB. European experience with flurbiprofen. A new analgesic/anti-inflammatory agent. Am J Med 1986;80:145-52.

17. MedicinesComplete. Flurbiprofen. Martindale: The Complete Drug Reference 2018.

18. Limb M, Connor A, Pickford M, et al. Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulations. Int J Clin Pract 2009;63:606-12.

19. Sefia EM, A.; Lambkin, . Flurbiprofen lozenges rapidly reduce levels of prostaglandin E in human respiratory cells in vitro. Presented at the Annual Scientific Meetings of the British Pain Society, Glasgow 24-27 April 20072013.

20. Boots Healthcare International. **BH5009:** A randomised double blind parallel group placebo controlled multiple dose investigation of the safety and efficacy of flurbirpofen lozenges (8.75 mg and 12.5 mg flurbiprofen) in the treatment of sore throat.1996 1996.

21. Reckitt Benckiser. **TH9616:** A randomised, double-blind, parallel group, placebo- controlled, multiple dose investigation of the safety and efficacy of flurbiprofen lozenges (containing 8.75mg or 12.5mg flurbiprofen) in the treatment of sore throat due to an upper respiratory tract infection. 1997TH9616)1997.

22. Russo M, De Looze F, Bloch M, et al. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with relatively severe sore throat symptoms. Journal of Pain 2015;16:S67.

23. Russo M, De Looze F, Bloch M, et al. Safety and efficacy of flurbiprofen spray for the treatment of sore throat. International Journal of Clinical Pharmacy 2015;37:192.

24. Russo M, De Looze F, Bloch M, et al. Effects of a single dose of flurbiprofen spray for the treatment of sore throat. International Journal of Clinical Pharmacy 2015;37:193.

25. Reckitt Benckiser. **TH0812:** An open, randomised, single-dose crossover study to compare the

bioavailability of flurbiprofen from 8.75 mg lozenge and 8.75 mg granule formulations in adult healthy volunteers2015.

26. Reckitt Benckiser. **TH0819:** A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multiple dose study of the efficacy of 8.75mg flurbiprofen micro granules in the relief of sore throat due to upper respiratory tract infection.2010.

27. Edwards C. Sore throats and colds. Pharmaceutical Press; 2000:31-42.

28. Hartung-Brooks.L. Sore Throat. On Continuing Practice 1990;17:2-6.

29. Shephard A, Smith G, Aspley S, Schachtel BP. Randomised, double-blind, placebo- controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. Int J Clin Pract 2015;69:59-71.

30. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. Lancet Infect Dis 2005;5:718-25.

31. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat (Review). The Cochrane Library 2013;2013.

32. Collaborating Centre for Drug Statistics. 2018. at https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R02AX01&showdescription=yes.)

33. Additional Warning Statements For Inclusion On The Label And/Or In The Leaflet Of Certain Medicines. 2012. at https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/328391/Guidance_on_warnings_statements_to_be_applied_to_packaging.pdf.)

34. Hamdy RC, Bird A, Le GP, Hill J, Hind ID. A multiple dose pharmacokinetic and tolerance study of once daily 200 mg sustained-release flurbiprofen capsules in young and very elderly patients. Eur J Clin Pharmacol 1990;39:267-70.

35. Boots Healthcare International. **TH9903** A pharmacy-based post-marketing population risk trial of flurbiprofen 8.75 mg lozenges in subjects with sore throat2000 12/1/2000. Report No.: TH9903.

36. The Key elements for the Summaries of Product Characteristics of non-selective NSAIDs adopted by the CHMP during its meeting in October 2005 (EMEA/CHMP/343456/2005). 2012. At http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500074137.pdf.)

37. Zimmerman HJ. Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives, and cardiac and psychotropic agents. Semin Liver Dis 1990;10:322-38.

38. Kotowski KE, Grayson MF. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285:377.

39. Dogan S, Celikbilek M, Demirkan K, et al. Prolonged Cholestatic Jaundice Associated With Flurbiprofen. J Pharm Pract 2013;27:396-8.

40. Cefali EA, Poynor WJ, Sica D, Cox S. Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function. J Clin Pharmacol 1991;31:808-14.

41. MedicinesComplete. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Martindale: The Complete Drug Reference2017.

42. Reckitt Benckiser. Flurbiprofen 8.75mg SPC Changes Justification Document2013 3/5/2013.

43. Boots Healthcare International. **BH6003:** A study to assess the local tolerability of flurbiprofen 5mg and 12.5mg lozenges in healthy volunteers1996 7/18/1996.

44. Russo M, Bloch M, Looze FD, Morris C, Shephard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: A randomised, double-blind trial. British Journal of General Practice 2013;63:e149-e55.

45. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997;40:619-22.

46. Gleeson MH, Lim SH, Spencer D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, salicylates, and colitis. Lancet 1996;347:904-5.

47. Kwo PY, Tremaine WJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: case discussion and review of the literature. Mayo Clin Proc 1995;70:55-61.

48. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Reynolds DJ, Aronson JK, Grahame-Smith DG. NSAIDs and gut toxicity. Lancet 1994;344:56-7.

49. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose- response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol 2002;54:320-6.

50. Committee on Safety of Medicines (CSM): Cardiovascular safety of NSAIDs: Review of Evidence. Message from Professor G Duff, Chairman of CSM (issued August 2005). 2005. at http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con1004303&RevisionSelectionMethod=Latest.)

51. Garcia Rodriguez LA, Perez GS, Walker AM, Lueck L. The role of non-steroidal anti- inflammatory drugs in acute liver injury. BMJ 1992;305:865-8.

52. Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. Drug Saf 1996;15:64-71.

53. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti- inflammatory drugs. QJM 2003;96:787-91.

54. Kendall MJ, Horton RC. Clinical pharmacology and therapeutics. Postgrad Med J 1990;66:166-85.

55. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 1991;31:588-98.

56. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. Ann Intern Med 1990;112:568-76.

57. O'Callaghan CA, Andrews PA, Ogg CS. Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1994;308:110-1.

58. Kaufhold J, Wilkowski M, McCabe K. Flurbiprofen-associated acute tubulointerstitial nephritis. Am J Nephrol 1991;11:144-6.

59. McIntire SC, Rubenstein RC, Gartner JC, Jr., Gilboa N, Ellis D. Acute flank pain and reversible renal dysfunction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Pediatrics 1993;92:459-60.

60. MacKay K. Membranous nephropathy associated with the use of flurbiprofen. Clin Nephrol 1997;47:279-80.

61. Wording of the Summaries of Product Characteristics of Acetylsalicylic acid and Non- Steroidal Anti-inflammatory Drugs with regard to Use during Pregnancy and Risk of Miscarriage and Congenital Malformations as agreed by the PhVWP in April 2004. 2012. at http://www.ogyi.hu/dynamic/PhVWP_ajanalsok//2004_pdf/NSAID_pregnancy2004.pdf.)

62. Dollery C. Flurbiprofen. In: Dollery C, ed. Therapeutic Drugs. 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999:F126-F8.

63. Sturtevant J. NSAID-induced bronchospasm--a common and serious problem. A report from MEDSAFE, the New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. N Z Dent J 1999;95:84.

64. Bosso JV, Creighton D, Stevenson DD. Flurbiprofen (Ansaid) cross-sensitivity in an aspirin-sensitive asthmatic patient. Chest 1992;101:856-8.

65. Chen AH, Bennett CR. Ketorolac-induced bronchospasm in an aspirin-intolerant patient. Anesth Prog 1994;41:102-7.

66. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. Chest 1985;87:386- 91.

67. Angiotensin II-antagonists and Non-steroidal anti-inflammatory drugs including Selective COX II-inhibitors. Increased risk of renal adverse effects due to interactions. SPC Recommendations agreed by the PhVWP in December 2003. 2012. at http://www.ogyi.hu/dynamic/PhVWP_ajanalsok//2003_pdf/NSAID_interaction_%20with_%20diuretics_ACEI_Angiotensin_II2003.pdf.)

68. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. Arch Intern Med 1991;151:1309-13.

69. Risser A DD, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. Am Fam Physician

2009;80(12):1371-8.

70. Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP, Viladrich PF. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2006;85:214-20.

71. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. Br J Clin Pharmacol 1999;47:203- 10.

72. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:629-808.

73. Necrotising fasciitis, dermal infections and NSAIDs: caution. Prescrire Int 2007;16:17.

74. Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. Medicine (Baltimore) 2003;82:225-35.

75. Leroy S, Marc E, Bavoux F, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. Clin Drug Investig 2010;30:179-85.

76. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Dermatol2008;33:249-55.

77. Minimum Clinical Particulars: P and GSL Ibuprofen for Systemic Administration (Guidance for MA Holders). 2007. at https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141204151915/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con2033953.pdf.)

78. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ 1995;310:827-30.

79. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2000;95:2218-24.

80. Committee on Safety of Medicines (CSM): Current Problems: Non-Steroidal Anti- Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastrointestinal (GI) Safety. 2002. at http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con007454.pdf.)

81. MedicinesComplete. NSAIDs + Aspirin. Stockley's Drug Interactions2013.

82. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. Clin Pharmacol Ther 2006;80:264-74.

83. Ibuprofen, Aspirin. Final SPC and PIL wording agreed by PhVWP, June 2008. 2012. at http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Ibuprofen/Ibuprofen_Aspirin_Agreed_SPC-PL_Wording.pdf.)

84. MedicinesComplete. NSAIDs + NSAIDs. Stockley's Drug Interactions2009.

85. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ 1999;319:1106-9.

86. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther 2010;32:667-77.

87. Harris K. The role of prostaglandins in the control of renal function. Br J Anaesth 1992;69:233-5.

88. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy'. Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.

89. Bennett WM. Drug interactions and consequences of sodium restriction. Am J Clin Nutr 1997;65:678S-81S.

90. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. Am J Kidney Dis 2005;45:531-9.

91. Naesens M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4 (2):481- 509.

92. MedicinesComplete. Ciclosporin + NSAIDs, Aspirin or Paracetamol (Acetaminophen). Stockley's Drug Interactions2014.

93. Branthwaite JP, Nicholls A. Cyclosporin and diclofenac interaction in rheumatoid arthritis. Lancet 1991;337:252.

94. Harris KP, Jenkins D, Walls J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclosporine. A potentially serious adverse interaction. Transplantation 1988;46:598-9.

95. Deray G, Le HP, Aupetit B, Achour A, Rottembourg J, Baumelou A. Enhancement of cyclosporine A nephrotoxicity by diclofenac. Clin Nephrol 1987;27:213-4.

96. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract: Indigestion and non- steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2001;323:1236-9.

97. MedicinesComplete. Mifepristone + Aspirin or NSAIDs. Stockley's Drug Interactions: Pharmaceutical Press; 2009.

98. MedicinesComplete. Mifepristone. Martindale: The Complete DrugReference2012.

99. Yakushiji T. Non-competitive inhibition of GABAA responses by a new class of quinolones and non-steroidal anti-inflammatories in dissociated frog sensory neurones. British journal of pharmacology 1992;105:p.13-8 /199201.

100. Squires RF. Indomethacin/ibuprofen-like anti-inflammatory agents selectively potentiate the gamma-aminobutyric acid-antagonistic effects of several norfloxacin-like quinolone antibacterial

agents on [35S]t-butylbicyclophosphorothionate binding. Molecular pharmacology 1993;43:795-800.

101. MedicinesComplete. Ibuprofen. AHFS 2019.

102. Sheiner PA, Mor E, Chodoff L, et al. Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. Transplantation 1994;57:1132-3.

103. MedicinesComplete. Zidovudine + Aspirin or NSAIDs. Stockley's Drug Interactions 2018.

104. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006;40:824-9.

105. Smith IJ, Hinson JL, Johnson VA, et al. Flurbiprofen in post-partum women: Plasma and breast milk disposition. Journal of Clinical Pharmacology 1989;29:174-84.

106. MedicinesComplete. Flurbiprofen. Drugs in Pregnancy and Lactation 2017.

107. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. Br J Rheumatol 1996;35:76-8.

108. Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B. A new case of NSAID-induced infertility. Rev Rhum Engl Ed 1999;66:167-8.

109. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non- steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol 1996;35:458-62.

110. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology (Oxford) 2000;39:880-2.

111. Nargund G, Wei CC. Successful planned delay of ovulation for one week with indomethacin. J Assist Reprod Genet 1996;13:683-4.

112. Pall M, Friden BE, Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. Hum Reprod 2001;16:1323-8.

113. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Hum Reprod 2001;16:259- 62.

114. MedicinesComplete. Flurbiprofen. BNF 2019.

115. Biederman RE. Pharmacology in rehabilitation: Nonsteroidal anti-inflammatory agents. Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy 2005;35:356-67.

116. Radkova E, Burova N, Bychkova V, DeVito R. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: A randomized,

non-inferiority trial in the Russian Federation. Journal of Pain Research 2017;10:1591-600.

117. Overdose sections for SPCs; Generic overdose sections; Ibuprofen. 2005. (Accessed 2/11/2013, 2013, at http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Informationforlicenceapplicants/Guidance/OverdosesectionsofSPCs/Genericoverdosesections/Ibuprofen/index.htm.)

118. National Poisons Information Service, TOXBASE. 2013. at http://www.npis.org/toxbase.html.)

119. Vale JA, Meredith TJ. Acute poisoning due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical features and management. Med Toxicol 1986;1:12-31.

120. Halpern SM, Fitzpatrick R, Volans GN. Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. Adverse Drug React Toxicol Rev 1993;12:107-28.

121. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. Drug Saf 1990;5:252-74.

122. Zuckermann G, Uy C. Shock, metabolic acidosis, and coma, following ibuprofen overdose in a child. Ann Pharmacother 1995;29:869-71.

123. Menzies DG, Conn AG, Williamson IJ, Prescott LF. Fulminant hyperkalaemia and multiple complications following ibuprofen overdose. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:468-71.

124. Buritova J, Besson JM. Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+)- and R(-)- flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord. Br J Pharmacol 1998;125:87-101.

125. Geisslinger G, Schaible HG. New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers. J Clin Pharmacol 1996;36:513-20.

126. Neugebauer V, Geisslinger G, Rumenapp P, et al. Antinociceptive effects of R(-)- and S(+)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:618-28.

127. Jurna I. Central analgesic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Z Rheumatol 1991;50 Suppl 1:7-13.

128. Boots Healthcare International. **TH9616** A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multiple dose investigation of the safety and efficacy of flurbiprofen lozenges (containing 8.75mg or 12.5mg flurbiprofen) in the treatment of sore throat due to an upper respiratory tract infection.1997 9/18/1997. Report No.: TH9616.

129. Boots Healthcare International. **TH9722:** A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multiple dose, investigation of the safety and efficacy of 8.75 mg flurbiprofen lozenges in the symptomatic treatment of sore throat1998.

130. Davies N. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. Clin Pharmacokinet 1995;28:100-14.

131. Kaiser D, Brooks C, Lomen P. Pharmacokinetics of flurbiprofen. Am J Med 1986;80:10- 5

132. Szpunar GJ, Albert KS, Bole GG, Dreyfus JN, Lockwood GF, Wagner JG. Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. I. Area/dose relationships. Biopharm Drug Dispos 1987;8:273-83.

133. Gonzales-Younes I, Wagner JG, Gaines DA, Ferry JJ, Hageman JM. Absorption of flurbiprofen through humanbuccal mucosa. J Pharm Sci 1991;80:820-3.

134. Stalker D, Pollock S. Bioavailability of flurbiprofen following buccal administration. Pharm Res 1991;8:605-7.

135. Perioli L, Ambrogi V, Giovagnoli S, Ricci M, Blasi P, Rossi C. Mucoadhesive bilayered tablets for buccal sustained release of flurbiprofen. AAPS PharmSciTech 2007;8:E54.

136. Boots Healthcare International. **BH6001:** An open 4-way crossover comparison of the pharmacokinetics of a single dose of flurbiprofen lozenges (5 mg and 12.5 mg) with flurbiprofen tablets (2 x 6.25 mg and 1 x50 mg) in normal healthy volunteers1996.

137. Barsuhn CL, Olanoff LS, Gleason DD, Adkins EL, Ho NF. Human buccal absorption of flurbiprofen. Clin Pahrmacol Ther 1988;44:225-31.

138. Reckitt Benckiser. **TH1104:** An open-label, randomised, single-dose, 3-way crossover study to compare the bioavailability of a 8.75 mg flurbiprofen lozenge with that of two 8.75 mg flurbiprofen sprays (with different flavoyrs and excipients) in adult healthy volunteers2015.

139. Szpunar G, Albert K, Wagner J. Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. II. Plasma protein binding. Res Commun Chem Pharmacol 1989;64:17-30.