

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FLURBIPROFEN

Comprimés de flurbiprofène, BP

Comprimés de 50 mg et de 100 mg

Anti-inflammatoire non stéroïdien

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

DATE DE PRÉPARATION :
16 avril 1991

DATE DE RÉVISION :
7 février 2019

N° de contrôle de la présentation : 223098

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

FLURBIPROFEN

Comprimés de flurbiprofène, BP

Comprimés de 50 mg et de 100 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Anti-inflammatoire non stéroïdien

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FLURBIPROFEN (flurbiprofène), un dérivé de l'acide phénylalcanoïque, est un anti-inflammatoire non stéroïdien également doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. On ne connaît pas plus le mode d'action du flurbiprofène que celui des autres AINS, mais on sait que son effet thérapeutique n'est pas dû à la stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. Le flurbiprofène est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, propriété qui pourrait expliquer en partie ses effets anti-inflammatoires au niveau cellulaire.

Pharmacocinétique

Le flurbiprofène est bien absorbé, les concentrations sanguines maximales ayant été observées environ 1,5 heure (0,5 à 4 h) après l'administration orale du médicament. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité totale du médicament, mais ils en retardent l'absorption.

Au bout de 24 heures suivant la dernière dose, l'excrétion du flurbiprofène est pratiquement complète. La demi-vie d'élimination du flurbiprofène est de 5,7 heures, avec 90 % des demi-vies d'élimination variant de 3 à 9 heures. Aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé, et le flurbiprofène n'induit pas des enzymes qui altèrent son métabolisme.

Le flurbiprofène est métabolisé rapidement, puis excrété dans l'urine tel quel (20-25 %) ainsi que sous forme de métabolites hydroxylés (60-80 %). Les métabolites n'ont pas montré d'activité dans les modèles d'inflammation chez l'animal. Le flurbiprofène se lie abondamment (99 %) aux protéines plasmatiques chez l'humain (p. ex. à l'albumine). Les concentrations sériques moyennes de pointe du flurbiprofène étaient plus élevées chez les patientes âgées.

Les concentrations sériques maximales moyennes du flurbiprofène après l'administration orale d'une dose de 100 mg chez des volontaires normaux (n = 184) étaient de 15,2 mcg/mL, avec 90 % des valeurs entre 10 et 22 mcg/mL. Chez les sujets âgés (n = 7) de 58 à 77 ans, une dose de 100 mg de flurbiprofène a entraîné une concentration moyenne de pointe du médicament de 18,0 mcg/mL et une demi-vie d'élimination moyenne de 6,5 heures (fourchette de 3 à 10 heures). Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (n = 13) âgés de 65 à 83 ans ayant reçu une dose de 100 mg de flurbiprofène, la concentration sanguine moyenne de pointe était de 12,7 mcg/mL et la demi-vie d'élimination moyenne était de 5,6 heures (fourchette de 4 à 10 heures).

Dans une étude évaluant la pharmacocinétique du flurbiprofène dans l'insuffisance rénale terminale (IRT), la récupération urinaire moyenne d'une dose de 100 mg correspondait à 73 % après 48 heures chez 9 sujets normaux et à 17 % après 96 heures chez 8 patients atteints d'IRT sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Les concentrations plasmatiques de flurbiprofène étaient environ 40 % moins élevées chez les patients atteints d'IRT; la demi-vie d'élimination du flurbiprofène était inchangée. L'élimination du métabolite 4'-hydroxy-flurbiprofène a diminué considérablement chez les patients atteints d'IRT. La pharmacocinétique du flurbiprofène chez les patients atteints d'une fonction rénale diminuée (mais non atteints d'une IRT) n'a pas été établie.

La pharmacocinétique du flurbiprofène en présence d'une affection hépatique n'a pas été établie.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption d'une dose orale unique de 100 mg de flurbiprofène sous forme de FLURBIPROFEN à 100 mg et d'Ansaïd à 100 mg ont été mesurés et comparés. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

| | <u>Ansaïd</u> | <u>Flurbiprofen</u> | <u>Pourcentage d'Ansaïd</u> |
|-------------------------------|---------------|---------------------|-----------------------------|
| ASC _T (mcg•h/mL) | 72,85 (20) | 73,90 (17) | +1,4 |
| ASC _I * (mcg•h/mL) | 75,50 (21) | 76,62 (19) | +1,4 |
| C _{max} (mcg/mL) | 14,05 (25) | 14,95 (13) | +6,4 |
| T _{max} ** (h) | 1,49 (0,85) | 1,35 (0,89) | - |
| t _{1/2} ** (h) | 5,37 (0,77) | 5,48 (0,79) | - |

* Moyennes géométriques (CV)

* Moyennes arithmétiques (É-T)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FLURBIPROFEN (flurbiprofène) est indiqué pour le soulagement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la spondylarthrite ankylosante.

FLURBIPROFEN est indiqué pour le soulagement de la douleur associée à la dysménorrhée.

FLURBIPROFEN est également indiqué pour le soulagement des douleurs légères ou modérées accompagnées d'inflammation (p. ex. bursite, tendinite, traumatisme des tissus mous).

CONTRE-INDICATIONS

FLURBIPROFEN (flurbiprofène) ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une maladie inflammatoire active ou des antécédents récents de maladies inflammatoires intéressant l'appareil digestif tels qu'ulcère gastroduodéal, gastrite, iléite régionale ou colite ulcéreuse.

Le flurbiprofène est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus ou soupçonnés d'hypersensibilité au médicament.

FLURBIPROFEN ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont présenté des crises d'asthme aiguës, de l'urticaire, une rhinite ou d'autres réactions allergiques consécutives à la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre type d'anti-inflammatoire non stéroïdien. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez de tels sujets.

MISES EN GARDE

Généralités :

Des cas d'ulcère gastroduodéal, de perforation et d'hémorragie gastro-intestinales, parfois graves et occasionnellement mortels, ont été signalés avec un traitement par des AINS, y compris le flurbiprofène.

FLURBIPROFEN (flurbiprofène) doit être administré sous surveillance médicale étroite aux patients sujets aux irritations du tractus gastro-intestinal, notamment ceux qui ont des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de diverticulose ou d'autres maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal. Dans de tels cas, le médecin doit évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux risques éventuels.

Il faut aviser les patients qui prennent des AINS, y compris le flurbiprofène, de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou symptômes d'ulcère gastroduodéal ou de saignement gastro-intestinal. De tels effets peuvent survenir en tout temps pendant le traitement sans être nécessairement précédés de signes ou symptômes avant-coureurs.

Les patients âgés, vulnérables et affaiblis semblent plus à risque de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Chez ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite. Voir la section « Précautions » pour d'autres conseils.

Grossesse et allaitement :

L'innocuité du flurbiprofène chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie. Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé dans les études menées chez les animaux, l'accouchement a non seulement été retardé, mais il a été également plus long, et le nombre de mort-nés, plus élevé. Le flurbiprofène traverse la barrière placentaire et est sécrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement.

Emploi chez les enfants :

L'efficacité et l'innocuité de FLURBIPROFEN (flurbiprofène) n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi du médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Antécédents d'asthme :

Environ 10 % des patients asthmatiques peuvent présenter une sensibilité à l'AAS. L'emploi d'AAS chez ces patients a été associé à des bronchospasmes graves, potentiellement mortels. Étant donné que des réactions croisées, y compris un bronchospasme, entre des AAS et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été signalées chez ces patients, le flurbiprofène ne doit pas être administré aux patients présentant cette forme de sensibilité à l'AAS et il doit être utilisé avec prudence chez tous les patients ayant des antécédents d'asthme.

PRÉCAUTIONS

Comme c'est le cas avec tous les AINS, le flurbiprofène doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, particulièrement chez les femmes, et la posologie doit être ajustée individuellement.

Système gastro-intestinal :

En cas d'ulcère gastroduodéal soupçonné ou confirmé, ou en cas de perforation ou de saignement gastro-intestinal, le patient doit cesser de prendre FLURBIPROFEN (flurbiprofène); un traitement approprié doit être entrepris, et le patient doit être surveillé étroitement.

Rien ne prouve de façon concluante que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et/ou d'antiacides prévienne l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux ni qu'elle permette de poursuivre le traitement par le flurbiprofène advenant de tels effets.

Fonction rénale :

Comme c'est le cas pour d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'administration prolongée du flurbiprofène à des animaux a entraîné une nécrose papillaire rénale et d'autres pathologies rénales anormales. Chez les humains, on a signalé des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'une hématurie, d'une protéinurie et, à

l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une seconde forme de toxicité rénale chez des patients atteints d'affections pré-rénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin, des cas où les prostaglandines contribuent au maintien de la perfusion rénale. Dans ces cas-ci, l'administration d'un AINS peut entraîner une diminution liée à la dose de la formation de prostaglandines, ainsi qu'une décompensation rénale. Cet effet risque davantage de se manifester chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une dysfonction hépatique, ainsi que chez les patients qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. L'arrêt du traitement par l'AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Le flurbiprofène et ses métabolites étant éliminés principalement par les reins, il faut utiliser ce médicament avec prudence en présence d'une altération de la fonction rénale. Dans de tels cas, on devrait envisager une dose plus faible de FLURBIPROFEN et le patient devrait être étroitement surveillé.

Une surveillance périodique de la fonction rénale s'impose durant un traitement de longue durée.

Fonction hépatique :

Comme pour tout autre AINS, une élévation mineure des valeurs des enzymes hépatiques peut se produire. Au fil du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, rester pratiquement inchangées ou disparaître. En présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique ou de résultats anormaux à une épreuve de la fonction hépatique survenant pendant le traitement, il faut mener les examens nécessaires afin de détecter toute réaction hépatique plus grave. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, ont été signalées avec ce médicament tout comme avec d'autres AINS. Bien que de telles manifestations soient rares, le traitement par FLURBIPROFEN doit être interrompu si les anomalies fonctionnelles hépatiques persistent ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une dysfonction hépatique apparaissent ou si des manifestations généralisées surviennent (p. ex., éosinophilie, éruptions cutanées).

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, la fonction hépatique doit être évaluée régulièrement. Si ce médicament doit être utilisé en présence d'une altération de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Équilibre hydroélectrolytique :

On a observé de la rétention liquidienne et de l'œdème chez certains patients traités par le flurbiprofène. Comme c'est le cas avec bon nombre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut donc considérer la possibilité que le traitement par le flurbiprofène précipite une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé et le patient dont la fonction cardiaque est altérée. FLURBIPROFEN doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de toute autre affection prédisposant à une rétention liquidienne.

Les concentrations sériques d'électrolytes doivent être mesurées périodiquement lors d'un traitement de longue durée, notamment chez les patients à risque.

Hématologie :

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines entravent dans une certaine mesure la fonction plaquettaire. Par conséquent, le patient chez qui un tel effet pourrait avoir des conséquences fâcheuses doit faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'il reçoit FLURBIPROFEN.

Les dyscrasies sanguines associées à l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont rares, mais elles peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Le flurbiprofène inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène. Comme il a été démontré que le flurbiprofène prolonge la durée du temps de saignement, il doit être utilisé avec prudence chez les patients susceptibles de présenter des saignements anormaux. L'innocuité du flurbiprofène utilisé en concomitance avec des anticoagulants n'a pas été établie et il doit donc être utilisé avec une extrême prudence s'il est nécessaire de l'administrer.

Infection :

Comme c'est le cas avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, FLURBIPROFEN peut masquer les signes habituels d'infection.

Ophthalmologie :

Des cas de vision floue ou de baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés après la prise de flurbiprofène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si de tels symptômes apparaissent, l'utilisation de ce produit doit être interrompue et un examen ophtalmologique doit être effectué. Des examens ophtalmiques doivent être effectués périodiquement chez les patients recevant ce médicament pendant une longue période.

Interactions médicamenteuses :

Acide acétylsalicylique (AAS) :

L'administration orale concomitante de flurbiprofène et d'AAS indique que le flurbiprofène n'a pas d'effet important sur la pharmacocinétique et le métabolisme de l'AAS. Toutefois, l'administration concomitante d'AAS diminue les concentrations sériques de pointe du flurbiprofène, ainsi que la vitesse et le degré d'absorption du flurbiprofène.

Digoxine :

L'administration concomitante de digoxine et de flurbiprofène n'a pas d'effet sur la vitesse d'élimination de la digoxine ni sur la vitesse d'élimination du flurbiprofène. L'absorption de la digoxine, cependant, peut être retardée pendant l'administration concomitante du flurbiprofène.

Anticoagulants, sulfamides et phénytoïne :

Une étude à court terme a révélé que l'administration concomitante du flurbiprofène et de la phenprocoumone n'avait pas d'effet sur le temps de prothrombine, mais augmentait légèrement la durée du temps de saignement, qui demeurait néanmoins à l'intérieur des valeurs normales.

Le flurbiprofène se lie abondamment (99 %) aux protéines et à l'albumine sérique chez l'humain. On estime qu'aux concentrations thérapeutiques, moins de 10 % des sites de liaison primaires sont occupés par le médicament. Bien que des études *in vitro* donnent lieu de croire que le flurbiprofène se lie à l'albumine sur un autre site primaire (type II) que les anticoagulants, les sulfamides et la phénytoïne (type I), les patients qui reçoivent ces agents en combinaison doivent quand même être surveillés attentivement.

Hypoglycémiants oraux :

L'administration concomitante de flurbiprofène et de glibenclamide, de metformine, de chlorpropamide ou de phenformine n'a pas entraîné d'interaction significative sur le plan clinique. Une tendance vers une réduction du taux de sucre dans le sang a été observée pendant une période de 24 heures, mais aucune réaction hypoglycémique n'est survenue. L'administration concomitante de flurbiprofène et de tolbutamide n'a provoqué aucune interaction quant au glucose ou l'insuline immunoréactive.

Diurétiques :

Le flurbiprofène inhibe les effets du furosémide administré par voie intraveineuse ou orale.

Antihypertenseurs :

Un prétraitement par placebo ou flurbiprofène n'a entraîné aucune modification importante dans la pharmacocinétique du propranolol ou de l'aténolol. Toutefois, un prétraitement par le flurbiprofène a atténué les effets du propranolol sur la tension artérielle, mais pas sur le rythme cardiaque. L'effet hypotenseur de l'aténolol a été atténué à un moindre degré à la suite d'un prétraitement par le flurbiprofène.

Antiacides :

La pharmacocinétique d'une dose orale unique de flurbiprofène n'est pas modifiée par l'administration concomitante d'un antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium.

Cimétidine, ranitidine :

Chez des volontaires normaux (n = 9), un prétraitement par la cimétidine ou la ranitidine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du flurbiprofène, sauf qu'une légère (11 %), mais statistiquement significative, augmentation de l'aire sous la courbe de la concentration sérique du flurbiprofène a été observée avec la cimétidine.

Épreuves de laboratoire :

Flurbiprofène et épreuves de la fonction thyroïdienne :

Le flurbiprofène ne modifie pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont de nature gastro-intestinale, le plus grave étant l'ulcère gastroduodéal avec ou sans hémorragie. Des cas de décès sont survenus occasionnellement, particulièrement chez les personnes âgées.

Les données sur les effets indésirables ont été recueillies auprès de patients ayant reçu du flurbiprofène dans le cadre d'études cliniques contrôlées menées à l'insu et d'études cliniques ouvertes, et de l'expérience mondiale de pharmacovigilance et de publications. Dans les tableaux ci-dessous, les effets les plus courants (plus de 1 %) et plusieurs des effets moins courants (moins de 1 %) représentent les résultats des essais cliniques. Parmi les 4 123 patients ayant participé aux études de précommercialisation, 2 954 ont été traités pendant au moins 1 mois, 1 448 pendant au moins 3 mois, 948 pendant au moins 6 mois, 356 pendant au moins 1 an, et 100 pendant au moins 2 ans. Les chiffres représentent le pourcentage de patients traités (n = 4 123) ayant signalé un effet indésirable.

Les effets indiqués dans la colonne 2 du tableau ci-dessous sont survenus chez < 1 % des patients dans les essais cliniques, ou ont été signalés pendant l'expérience de pharmacovigilance dans d'autres pays. Les effets indiqués dans la colonne 3 ont été signalés chez des patients prenant le flurbiprofène dans des circonstances qui ne permettent pas d'attribuer clairement l'effet au flurbiprofène.

| FRÉQUENCE SUPÉRIEURE À 1 % | FRÉQUENCE INFÉRIEURE À 1 % (LIEN CAUSAL PROBABLE) | FRÉQUENCE INFÉRIEURE À 1 % (LIEN CAUSAL INCONNU) |
|---|--|---|
| APPAREIL DIGESTIF Dyspepsie (8,7 %), diarrhée (7,2 %), douleur abdominale (6,3 %), nausée (5,8 %), constipation (3,3 %), saignement gastro-intestinal (1,7 %), hausse des enzymes hépatiques, vomissement (1,6 %). | Ulcère gastroduodéal (voir aussi MISES EN GARDE), gastrite, diarrhée sanglante, stomatite, maladie œsophagienne, hématomèse, hépatite, ictère cholestatique et non cholestatique*. | Abcès parodontal, changements dans l'appétit, cholécystite et sécheresse de la bouche. |
| SYSTÈME NERVEUX CENTRAL Céphalée (2,9 %), nervosité et autres manifestations de « stimulation » du SNC (p. ex., anxiété, insomnie, hyperréflexie et tremblements) (2,0 %), et symptômes associés à « l'inhibition » du SNC (p. ex., amnésie, asthénie, somnolence, malaise, et dépression) (2,4 %). | Ataxie, ischémie cérébrovasculaire, confusion, paresthésie et secousses musculaires. | Convulsion, méningite, hypertonie, accident vasculaire cérébral, labilité émotionnelle et hémorragie sous-arachnoïdienne. |

| FRÉQUENCE SUPÉRIEURE À 1 % | FRÉQUENCE INFÉRIEURE À 1 % (LIEN CAUSAL PROBABLE) | FRÉQUENCE INFÉRIEURE À 1 % (LIEN CAUSAL INCONNU) |
|--|---|--|
| DERMATOLOGIE Éruption cutanée (2,3 %) | Angioœdème, urticaire, eczéma, prurit, photosensibilité*, nécrolyse épidermique toxique*, et dermite exfoliative*. | |
| FONCTION CARDIOVASCULAIRE | Insuffisance cardiaque, hypertension, maladie vasculaire et vasodilatation. | Arythmie, angine de poitrine et infarctus du myocarde. |
| ORGANES DES SENS Étourdissements (2,1 %), acouphènes (1,5 %), et changements de la vision (1,5 %). | Conjonctivite et parosmie. | Trouble auditif, opacité cornéenne, glaucome, névrite rétrobulbaire, changement du goût, perte auditive passagère, hémorragie rétinienne*. |
| HÉMATOLOGIE | Diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, anémie ferriprive, anémie hémolytique*, anémie aplasique*, leucopénie, éosinophilie, ecchymoses, thrombocytopénie* (voir aussi PRÉCAUTIONS, Hématologie). | Lymphadénopathie. |
| APPAREIL GÉNITO-URINAIRE Signes et symptômes évocateurs d'une infection des voies urinaires (1,6 %) | Hématurie et insuffisance rénale, néphrite interstitielle*. | Troubles menstruels, hémorragie vaginale et utérine, vulvovaginite et maladie prostatique. |
| APPAREIL RESPIRATOIRE Rhinite (1,7 %). | Asthme et épistaxis. | Bronchite, laryngite, dyspnée, embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire et hyperventilation. |
| AUTRE Œdème (2,5 %). | Variations pondérales, frissons et fièvre, réaction anaphylactique*, hyperuricémie. | Hyperkaliémie, myasthénie. |

* Les effets indésirables ont été signalés seulement dans le cadre de l'expérience de pharmacovigilance mondiale ou dans la littérature (ce qui semble indiquer qu'ils sont plus rares).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les renseignements que l'on possède sur le surdosage de flurbiprofène concernent 13 enfants et 12 adultes. Neuf des 13 enfants avaient moins de 6 ans. Des doses de 150 à 800 mg ont entraîné de la somnolence chez 3 de ces jeunes enfants (avec la dilatation des pupilles chez un enfant), et chez un enfant de 2 ans qui présentait aussi une diminution de l'état de conscience, des micropupilles, une diminution du tonus et une hausse des enzymes hépatiques. D'autres enfants ayant pris des doses de 200 mg à 2,5 g n'ont présenté aucun symptôme.

Chez les adultes, un homme de 70 ans avec des antécédents de maladie obstructive

des voies aériennes est décédé. Une analyse toxicologique a révélé une surdose aiguë de flurbiprofène et une concentration sanguine d'éthanol de 100 mg/dL. Dans les autres cas, les symptômes étaient les suivants : coma et dépression respiratoire avec 3 à 6 g; somnolence, nausée et douleur épigastrique avec 2,5 à 5 g; douleurs épigastriques et étourdissements avec 3 g; céphalée et nausée avec \leq 2 g; agitation avec 1,5 g; et somnolence avec 1,0 g. Un patient, qui a pris 200 à 400 mg de flurbiprofène et 2,4 g de fénoprofène, a présenté une perte du sens de l'orientation et une dipoplie. Trois adultes n'ont présenté aucun symptôme après avoir pris 3 à 5 g de flurbiprofène.

Traitement du surdosage : l'estomac doit être vidé en provoquant le vomissement ou en effectuant un lavage gastrique, mais il est probable que le médicament ne pourra pas être récupéré en grande quantité si plus d'une heure s'est écoulée après son ingestion. Un traitement de soutien devrait être instauré au besoin. Certains patients ayant reçu des liquides supplémentaires par voie orale ou intraveineuse n'ont eu besoin d'aucun autre traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Polyarthrite rhumatoïde, arthrose, et spondylarthrite ankylosante :

La dose recommandée est de 200 mg par jour en doses fractionnées. Certains patients peuvent avoir besoin de prendre jusqu'à 300 mg par jour. La dose doit être ajustée de telle sorte que le patient reçoive la plus petite dose d'entretien faisant preuve d'efficacité. La dose quotidienne maximale de 300 mg ne doit être administrée qu'en cas d'exacerbation des symptômes durant le traitement, et non en tant que dose d'entretien.

Dysménorrhée :

La dose recommandée est de 50 mg quatre fois par jour.

Douleur légère ou modérée :

La dose recommandée habituellement est de 50 mg aux 4 à 6 h au besoin.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

QU'EST-CE QUE FLURBIPROFEN

FLURBIPROFEN est le nom de marque du flurbiprofène, un médicament qui soulage la douleur et réduit l'inflammation. FLURBIPROFEN que votre médecin a prescrit pour vous, appartient à un large groupe d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ne s'apparente pas à la cortisone et ne contient pas d'acide acétylsalicylique (AAS).

FLURBIPROFEN est utilisé pour traiter certains états arthritiques (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, spondylarthrite ankylosante), la dysménorrhée (douleur menstruelle), et la douleur légère à modérée accompagnant l'inflammation (bursite, tendinite, trauma des tissus mous, douleur consécutive à une intervention dentaire).

FLURBIPROFEN aide à soulager la douleur articulaire, l'enflure, la raideur et la fièvre en diminuant la production de certaines substances (les prostaglandines). Il contribue aussi à maîtriser l'inflammation et d'autres réactions de l'organisme.

QUAND FAUT-IL PRENDRE FLURBIPROFEN?

Vous devez prendre FLURBIPROFEN conformément aux directives du médecin. Ne dépassez pas la quantité prescrite et ne prenez pas ce médicament plus souvent ou plus longtemps que ne l'a indiqué votre médecin. Prenez FLURBIPROFEN régulièrement, comme prescrit par votre médecin. Dans certains types d'arthrite, il peut s'écouler deux semaines avant que l'effet se fasse pleinement sentir. Durant le traitement, il se peut que votre médecin décide d'ajuster la posologie selon votre réponse au médicament.

Le médecin recommande habituellement la prise de FLURBIPROFEN de deux à quatre fois par jour. FLURBIPROFEN est efficace, que vous le preniez ou non aux repas. Toutefois, si vous avez trois doses à prendre, vous pouvez les prendre aux repas. Premièrement, cela répartit la prise des comprimés sur l'ensemble de la journée et il est plus facile de vous rappeler de prendre votre médicament. Deuxièmement, étant donné que la prise de produits comme FLURBIPROFEN peut provoquer des dérangements d'estomac, la prise du médicament aux repas réduit ou élimine les dérangements d'estomac.

Si votre médecin vous a prescrit quatre doses par jour, la quatrième dose est habituellement prise au coucher. Si vous éprouvez des dérangements d'estomac lorsque vous prenez FLURBIPROFEN, vous pouvez prendre une collation avec votre prise du coucher.

LA MEILLEURE POSOLOGIE DE FLURBIPROFEN POUR VOUS

Comme vous le savez, l'arthrite est un état changeant; la douleur et l'inflammation peuvent varier d'un jour à l'autre ou d'une semaine à l'autre. Après la période de traitement initial avec FLURBIPROFEN, votre médecin voudra peut-être faire des ajustements pour trouver la posologie qui vous convient le mieux.

En lui disant avec précision comment vous vous sentez, vous pouvez l'aider à décider si la dose initiale devrait être augmentée ou diminuée. FLURBIPROFEN est présenté en deux concentrations – comprimés de 50 mg et de 100 mg – et votre médecin peut facilement ajuster la dose.

AUGMENTATION DE LA DOSE

Parfois, le succès du traitement peut nécessiter une dose plus élevée de FLURBIPROFEN. Cela s'explique par le fait qu'à mesure que votre fonctionnement s'améliore, vous augmentez vos activités, ce qui peut accroître votre douleur. Dans ce cas, une dose plus élevée de FLURBIPROFEN est nécessaire pour maîtriser la douleur à ce niveau accru d'activités. Si vos symptômes s'aggravent parce que vous avez une crise arthritique, votre médecin peut vous demander d'augmenter la dose de FLURBIPROFEN jusqu'à ce que les symptômes soient de nouveau maîtrisés.

LIMITES MAXIMALE ET MINIMALE DE LA DOSE DE FLURBIPROFEN

Lorsque FLURBIPROFEN soulage les symptômes de votre arthrite et que vous vous êtes habitué au médicament, votre médecin peut fixer des limites posologiques maximale et minimale et vous demander de varier la dose à l'intérieur de ces limites, selon l'intensité de la douleur et de l'inflammation. Il importe que vous vous en teniez strictement à ces limites.

INSTRUCTIONS POSOLOGIQUES PRÉCISES

Polyarthrite rhumatoïde – Au début, deux comprimés (bleus) de 100 mg/jour, jusqu'à un maximum de six comprimés (blancs) de 50 mg ou de trois comprimés (bleus) de 100 mg/jour.

Arthrose – Au début, deux comprimés (bleus) de 100 mg/jour, jusqu'à un maximum de six comprimés (blancs) de 50 mg ou de trois comprimés (bleus) de 100 mg/jour.

Spondylarthrite ankylosante – Au début, deux comprimés (bleus) de 100 mg/jour, jusqu'à un maximum de six comprimés (blancs) de 50 mg ou de trois comprimés (bleus) de 100 mg/jour.

Dysménorrhée – Un comprimé (blanc) de 50 mg quatre fois/jour.

Douleur légère à modérée – Un comprimé (blanc) de 50 mg toutes les quatre à six heures, au besoin.

Ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique), de composés contenant de l'AAS ni d'autres médicaments utilisés pour soulager les symptômes de l'arthrite pendant que vous prenez FLURBIPROFEN, sauf avis contraire de votre médecin.

Si ce médicament vous est prescrit pour une longue période, votre médecin vérifiera votre état de santé lors des visites régulières pour évaluer vos progrès et pour s'assurer que ce médicament ne vous cause pas de réactions indésirables.

EFFETS SECONDAIRES DE FLURBIPROFEN

Il a été démontré que le flurbiprofène est un médicament relativement sûr et exempt de problèmes particuliers, sans effets secondaires graves pour la plupart des patients. Cependant, tout médicament, même de l'acide acétylsalicylique (AAS), peut parfois provoquer des effets secondaires; cela s'applique aussi au flurbiprofène. Si vous savez quels sont ces effets secondaires, vous pouvez les prévenir, en réduire l'intensité ou les traiter lorsqu'ils se manifestent. Votre médecin peut ordonner des analyses afin de surveiller l'efficacité de votre traitement et la manifestation d'effets secondaires potentiels. Il est cependant fort probable que vous serez en mesure de tolérer FLURBIPROFEN et que vous pourrez profiter de ses effets bénéfiques.

Les dérangements d'estomac sont habituellement les effets secondaires les plus courants causés par la plupart des médicaments utilisés dans le traitement de l'arthrite, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS). Lors d'études cliniques, cet effet secondaire s'est beaucoup moins produit avec le flurbiprofène qu'avec l'acide acétylsalicylique

(AAS) et peut se manifester sous forme de nausées, de douleur à l'abdomen, de brûlure d'estomac ou encore par une sensation de lourdeur ou de ballonnement. Très souvent, comme mentionné précédemment, ce malaise peut être évité en prenant FLURBIPROFEN aux repas ou avec un verre de lait.

Les effets secondaires semblent souvent plus fréquents et plus graves chez les personnes âgées, frêles ou affaiblies. Bien que ces effets secondaires ne soient pas tous courants, leur survenue peut nécessiter une consultation médicale. Consultez immédiatement votre médecin si vous notez l'un des troubles suivants :

- selles sanguinolentes ou noirâtres;
- essoufflement, respiration sifflante, trouble respiratoire ou oppression de la poitrine;
- éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons;
- indigestion, nausées, vomissements, maux d'estomac ou diarrhée;
- jaunissement de la peau ou des yeux, accompagné ou non de fatigue;
- tout changement dans la quantité ou la couleur de votre urine (brun ou rouge foncé);
- enflure des pieds ou du bas des jambes;
- vue brouillée ou tout trouble visuel;
- confusion mentale, dépression, étourdissements, sensation de tête légère;
- troubles auditifs.

POINTS À SOULIGNER AU SUJET DE FLURBIPROFEN

Avant de commencer à prendre ce médicament, avisez votre médecin, votre pharmacien ou votre dentiste :

- si vous êtes allergique à FLURBIPROFEN (flurbiprofène) ou à d'autres médicaments apparentés du groupe des AINS comme l'acide acétylsalicylique ou l'AAS, le diclofénac, le diflunisal, le fénoprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le piroxicam, le sulindac, l'acide tiaprofénique ou la tolmétine;
- si vous avez des antécédents de dérangements d'estomac, d'ulcères, de maladies du foie ou des reins;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant que vous prenez ce médicament;
- si vous allaitez;
- si vous prenez d'autres médicaments (soit vendus sur ordonnance, soit en vente libre);
- si vous avez d'autres problèmes médicaux.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- si vous consultez un médecin, un dentiste ou un pharmacien, dites-lui que vous prenez ce médicament;
- si vous ressentez de la somnolence ou des étourdissements après avoir pris ce médicament, faites preuve de prudence relativement à la conduite d'un véhicule ou à toute activité qui exige de la vigilance;
- si vous n'obtenez aucun soulagement ou si un problème survient, parlez-en à votre médecin;
- signalez à votre médecin toute réaction indésirable. C'est très important pour la détection précoce et la prévention des complications possibles;

- il est essentiel que vous subissiez des examens médicaux périodiques.

Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

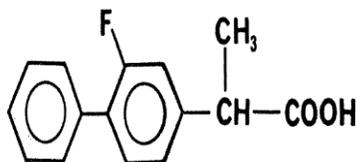
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : flurbiprofène

Nom chimique : acide-2-(2-fluoro-4-biphénylyl) propionique.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{15}H_{13}FO_2$

Masse moléculaire : 244,25 g/mol

Description : poudre cristalline blanche ou presque blanche ayant un point de fusion de 114 °C à 117 °C. Pratiquement insoluble dans l'eau, le flurbiprofène est soluble dans 3 parties d'éthanol (à 96 %), dans 4 parties de chloroforme et dans 4,5 parties d'éther. Il est également soluble en solutions alcalines (hydroxydes et carbonates).

Composition

En plus du flurbiprofène, l'ingrédient actif, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol et silice colloïdale. Chaque comprimé de 100 mg contient aussi bleu FD&C n° 2.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

PRÉSENTATION

FLURBIPROFEN à 50 mg : chaque comprimé pelliculé blanc ovale et biconvexe portant l'inscription « APO-50 » gravée d'un côté contient 50 mg de flurbiprofène. Offert en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

FLURBIPROFEN à 100 mg : chaque comprimé pelliculé bleu ovale et biconvexe portant l'inscription « APO-100 » gravée d'un côté contient 100 mg de flurbiprofène. Offert en bouteilles de 100, 500 et 1 000 comprimés.

Le flurbiprofène est un médicament de l'annexe F.

PHARMACOLOGIE

Le flurbiprofène a été évalué à l'aide de modèles animaux standard. Dans le modèle de l'inflammation induite par la carragénine, la DE₅₀ correspondant à l'effet anti-inflammatoire a été établie à 4 mg/kg.

Chez le rat, le flurbiprofène a mis fin à la polyarthrite en voie d'installation provoquée par un adjuvant et à l'arthrite établie. La dose efficace minimale de flurbiprofène chez le rat atteint d'inflammation aiguë et de polyarthrite en voie d'installation est inférieure à 0,1 mg/kg administrée par voie orale.

Dans le modèle de fièvre induite par la levure chez le rat, l'activité antipyrétique d'une dose orale de flurbiprofène de 0,4 mg/kg est équivalente à celle d'une dose d'AAS de 80,0 mg/kg.

L'activité analgésique du flurbiprofène a été évaluée dans un modèle expérimental de contorsions provoquées par l'acide acétique chez la souris. Le flurbiprofène a entraîné une inhibition significative des contorsions à la dose extrêmement faible de 0,04 mg/kg. La dose de flurbiprofène entraînant une inhibition de 50 % des contorsions (DI₅₀) a été établie à moins de 0,33 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Les valeurs DL₅₀ obtenues avec l'administration d'une dose unique de flurbiprofène sont résumées ci-dessous :

| <u>Espèce</u> | <u>Voie d'administration</u> | <u>DL₅₀ (mg/kg)</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------|
| Souris | Orale | 750 |
| Souris | Intrapéritonéale | 200 |
| Rat | Orale | 160 |
| Rat | Intrapéritonéale | 400 |

Chez la souris, les principaux signes de toxicité étaient la prostration, l'ataxie, la perte du réflexe de redressement, la respiration laborieuse, les secousses musculaires, les convulsions, la dépression du SNC et les pattes arrière écartées.

Chez le rat, les principaux signes de toxicité étaient les tremblements, les convulsions, la respiration laborieuse et la prostration. Les signes de toxicité ont été observés surtout dans les études sur l'administration intrapéritonéale.

Une série d'études à dose unique ont été menées chez la souris (8 à 500 mg/kg) et le rat (50 à 320 mg/kg) afin d'évaluer la fréquence de nécrose des papilles rénales (NPR) produite par le flurbiprofène. Globalement, la fréquence a été de 7,9 % chez la souris et de 8,2 % chez le rat. Des cas de NPR ont également été observés aux doses de 12,5 à 320 mg/kg chez la souris et de 125 à 320 mg/kg chez le rat.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique :

Chez le chat, l'administration de doses orales de flurbiprofène de 0,25, 1,0 et 4,0 mg/kg/jour pendant 30 jours a produit des ulcérations gastro-intestinales à toutes les doses. Chez le chien, l'administration de doses orales de flurbiprofène de 0,04, 0,2 et 1,0 mg/kg/jour pendant 30 jours a produit des signes de lésions gastro-intestinales (ulcération, érosion, cicatrices) chez tous les animaux à toutes les doses. Des lésions gastro-intestinales graves et une dilatation de la rate ont été observées à la dose de 1,0 mg/kg/jour.

Des doses de flurbiprofène de 1, 5 et 25 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris (3 mois) et à des rats (6 mois). Toutes les femelles ayant reçu la dose élevée sont décédées des suites d'ulcération intestinale et de péritonite au bout de 4 et 49 doses. Deux des 10 mâles ayant reçu la même posologie sont morts après avoir reçu respectivement 5 et 66 doses; l'un des deux avait du sang dans la portion inférieure de l'iléon, ce qui donne à penser que le décès a peut-être été causé par une hémorragie gastro-intestinale. L'hémoglobininémie a chuté considérablement chez les mâles ayant reçu 25 mg/kg/jour et légèrement chez ceux ayant reçu 5 mg/kg/jour. Chez le rat, des lésions gastro-intestinales ulcéreuses et un œdème des papilles rénales ont été observés chez respectivement 11 et 8 des 12 femelles ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour.

Des doses de flurbiprofène de 3, 10 et 30 mg/kg/jour ont été administrées à des singes pendant 22 mois sans qu'aucun effet indésirable attribuable au médicament ait été observé à l'une ou l'autre posologie.

L'administration de doses beaucoup plus élevées (50, 75, 100 et 150 mg/kg/jour) a cependant été très peu tolérée par le singe dans d'autres études.

En effet, des lésions gastro-intestinales ont été observées chez les animaux ayant reçu des doses supérieures à 75 mg/kg/jour et une NPR a été constatée chez un singe ayant reçu 100 mg/kg/jour et chez un autre ayant reçu 50 mg/kg/jour.

Du flurbiprofène a été administré par voie orale à des babouins en doses de 1, 5 et 25 mg/kg/jour pendant 1 mois. Chez les animaux ayant reçu la dose de 25 mg/kg/jour, les effets toxiques ont été une légère perte de poids ainsi que la présence de sang occulte dans les fèces.

Au cours d'une autre étude, des babouins ont reçu des doses orales de flurbiprofène de 1, 5 et 25 mg/kg/jour pendant 6 mois. Des ulcérations gastriques ont été observées

chez tous les animaux ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée.

Études sur la reproduction :

Aucun signe d'effet indésirable sur l'accouplement, la fécondité ou la gestation n'a été observé lors d'études sur la reproduction au cours desquelles des rates ont reçu des doses de flurbiprofène de 0,5, 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour, mais ce traitement a eu des conséquences sur l'accouchement, comme en témoignent la prolongation du travail, l'expulsion de fœtus mort-nés et la présence de rétention fœtale à l'autopsie, principalement aux doses de 1,0 et 3,0 mg/kg/jour. De semblables résultats ont été observés avec l'administration de doses de 0,2 à 25 mg/kg/jour du premier jour de la grossesse chez la rate, jusqu'à l'accouchement. Dans les études périnatales et postnatales menées chez le rat, l'administration de doses de 0,2 mg/kg/jour du premier jour de la gestation et pendant l'allaitement a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet négatif sur la tétée. Par contre, l'administration de doses de 0,4 à 10 mg/kg/jour du 16^e jour de la gestation jusqu'à l'accouchement a affecté le déroulement de l'accouchement de manière dose-dépendante, entraînant une détresse fœtale présentant une étroite corrélation avec la prolongation de l'accouchement et de la période de gestation dans son ensemble.

Le flurbiprofène n'a pas eu d'effet tératogène dans les études sur la tératologie menées chez la souris (jusqu'à 12 mg/kg/jour), le rat (jusqu'à 25 mg/kg/jour) et le lapin (jusqu'à 7,5 mg/kg/jour).

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène :

Dans le cadre d'une étude sur le pouvoir carcinogène, des rats ont reçu des doses orales de flurbiprofène de 0,5, 2,0 et 4,0 mg/kg/jour pendant 2 ans. D'après les résultats de cette étude, il ne semble pas que le flurbiprofène ait un pouvoir carcinogène quelconque, mais trois effets toxiques dose-dépendants non néoplasiques ont été observés, à savoir la nécrose des papilles rénales, la gastrite ulcéreuse (observée chez les femelles seulement) et la cholangiofibrose. Ces effets ont été observés chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée.

Dans d'autres études sur le pouvoir carcinogène, des souris ont reçu des doses de flurbiprofène de 2, 5 et 12 mg/kg/jour pendant 80 semaines, et des rats, des doses identiques (mais réduites à 5 mg/kg/jour à partir de la 32^e semaine) pendant 2 ans. En raison de signes de lésions gastro-intestinales, la dose élevée (12 mg/kg/jour) a été réduite à 5 mg/kg/jour. D'après les résultats de cette étude, il ne semble pas que le flurbiprofène ait un pouvoir carcinogène quelconque.

Le test du micronoyau a été réalisé chez le rat en utilisant une dose totale de 0, 50, 100 et 200 mg/kg i.p. d'U-27, 182 (administré en deux doses égales à des intervalles de 24 h). Les résultats n'ont pas révélé de lésion chromosomique.

Dans des expériences cytogénétiques utilisant les taux d'échange de chromatides sœurs chez des lymphocytes humains *in vivo* pour déterminer la possibilité de lésions du matériel génétique, l'application thérapeutique de flurbiprofène pendant 2 semaines n'a pas produit d'effet génétique.

Les effets mutagènes possibles du flurbiprofène ont été étudiés en utilisant le test d'Ames sur *Salmonella*. Les résultats de ce test n'évoquent aucun potentiel de mutagenèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aaron CS, Mazurek J, Zimmer DM, Swenson DH. The Salmonella mutagenicity test: evaluation of 29 drug candidates. *Mutat Res* 1989; 223: 171-182.
2. Brewis IDL. A comparative study of flurbiprofen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 48-52.
3. Brooks CD, Linet OI, Schellenberg D, et al. Clinical safety of flurbiprofen. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 342-351.
4. Busson M. A long-term study of flurbiprofen in rheumatological disorders: I. Rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 1986; 14: 1-6.
5. Caille G, du Souich P, Vezina M, Pollock SR, Stalker DJ. Pharmacokinetic interaction between flurbiprofen and antacids in healthy volunteers. *Biopharm & Drug Dispos* 1989; 10: 607-615.
6. Cardoe N, de Silva M, Glass RC, Risdall PC. Serum concentrations of flurbiprofen in rheumatoid patients receiving flurbiprofen over long periods of time. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 21-25.
7. Cox SR, Forbes KK. Excretion of flurbiprofen into breast milk. *Pharmacotherapy* 1987; 7(6): 211-215.
8. Cremoncini CM, Libroia A, Valente C, Cremoncini A, et al. Flurbiprofen and thyroid function tests. *Br J Clin Pract* 1984; 38: 399-402.
9. Frank O. A double-blind comparative study of 150 mg flurbiprofen daily and 75 mg indomethacin daily in the treatment of osteoarthritis of the hip joint. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 91-98.
10. Glenn EM, Rohloff N, Bowman BJ, Lyster SC. The pharmacology of 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid (flurbiprofen): a potent non-steroidal anti-inflammatory drug. *Agents & Actions* 1973; 3: 210-216.
11. Good A, Mena H. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen and indomethacin. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 117-121.
12. Direction générale de la protection de la santé. Bulletin d'information Les anti-inflammatoires non stéroïdiens OD-33; 21 août 1985. Kaiser DG, Brooks CD, Lomen PL. Pharmacokinetics of flurbiprofen. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 3A): 10-15.
13. Kieffer G. Flurbiprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Résultats sur 4 126 observations en pratique rhumatologique ambulatoire. *Rhumatologie* 1981; 33: 397-403.
14. Kieffer G. Flurbiprofène : Résultats préliminaires sur 10 077 observations en pratique ambulatoire. *Gaz Med Fr* 1980; 87: 1630-1632.

15. Kowanko IC, Pownall R, Knapp MS, Swannell AJ, Mahoney PGC. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 477-484.
16. Kullich W, Klein G. Investigations of the influence of non-steroidal antirheumatic drugs on the rates of sister-chromatid exchange. *Mutat Res* 1986; 174(2): 131-134.
17. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR. Safety of flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. A summary of liver and kidney assay data. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 3A): 23-30.
18. Lomen PL, Turner LF, Lanborn KR, Brinn EL. Flurbiprofen in the treatment of rheumatoid arthritis: a comparison with aspirin. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 3A): 89-95.
19. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Brinn E, Sattler LP. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis. A comparison with phenylbutazone. *Am J Med* 1986; 80 (suppl3A): 120-126.
20. Marbet GA, Duckert F, Walter M, Six P, Airene H. Interaction study between phenprocoumon and flurbiprofen. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 26-31.
21. Mena HR, Willkens RF. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen or phenylbutazone. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 263-266.
22. Pitney WR, Nicol M, Dean S, Hickey A. Effect of flurbiprofen on bleeding time and platelet aggregation. *Thromb Res* 1978; 13: 811-819.
23. Rawles JM. Antagonism between non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics. *Scot Med J* 1982; 27: 37-40.
24. Shapiro SS. Flurbiprofen for the treatment of primary dysmenorrhea *Am J Med* 1986; 80 (suppl 3A): 71-75.
25. Stephens WH, El-Ghobarey AF, Macleod MM, Buchanan WW. A double-blind crossover trial of mefenamic acid, sulindac, and flurbiprofen in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1979; 5: 754-758.
26. Sullivan KM, Small RE, Rock WL, Cox SR, Willis HE. Effects of cimetidine or ranitidine on the pharmacokinetics of flurbiprofen. *Clin Pharm* 1986; 5: 586-589.
27. United States Food and Drug Administration. Medical Officer Review of NDA 18-766 - Safety. Ansaïd (flurbiprofen). 6 décembre 1988: 1-253, 652-669.
28. United States Food and Drug Administration. Pharmacology and Toxicology Review of NDA 18-766 (Original Summary). Ansaïd (flurbiprofen) 08/31/82: 1-23.

29. United States Food and Drug Administration. Pharmacology and Toxicology Review of NDA 18-766 (Review No. 3). Ansaïd (flurbiprofen). 6 août 1985: 1-9.
30. The Upjohn Company. Ansaïd (flurbiprofen). Physicians' Desk Reference. Barnhart ER (Publ.). Medical Economics Co. Inc., Oradell, NJ; 1990 (Edition 44): 2209-2211.
31. Webster J, Petrie JC, McLean I, Hawksworth GM. Flurbiprofen interaction with single doses of atenolol and propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 861-866.
32. Muckle DS. Flurbiprofen for the treatment of soft tissue trauma. *Am J Med* 1986; 80(suppl 3A): 76-80.
33. Mena HR, Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Brinn EL. Treatment of acute shoulder syndrome with flurbiprofen. *Am J Med* 1986; 80(suppl 3A): 141-144.
34. Cooper SA, Mardirossian G. Comparison of flurbiprofen and aspirin in the relief of postsurgical pain using the dental model. *Am J Med* 1986; 80(suppl 3A): 36-40.
35. Dionne RA. Suppression of dental pain by the preoperative administration of flurbiprofen. *Am J Med* 1986; 80(suppl 3A): 41-49.