

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Q-CYCLOBENZAPRINE

(Comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine, USP)

Comprimés de 10 mg

Relaxant musculaire squelettique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke On,
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 08 aout, 2011

Control # 148059

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Q-CYCLOBENZAPRINE

(Comprimés de chlorhydrate de cyclobenzaprine, USP)

Comprimés de 10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Relaxant musculaire squelettique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine soulage les spasmes musculaires squelettiques d'origine locale, sans interférer avec la fonction musculaire. Il est inefficace si les spasmes musculaires sont dus à une maladie du système nerveux central.

Lors d'études cliniques contrôlées, il a été démontré que le chlorhydrate de cyclobenzaprine améliore les signes et symptômes des spasmes musculaires squelettiques.

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine est bien absorbé chez l'être humain. Les niveaux de radioactivité plasmatique étaient comparables après l'administration de doses orales ou intraveineuses (10 mg) de chlorhydrate de cyclobenzaprine marqué au ^{14}C à des sujets humains. L'excrétion de la radioactivité s'est révélée être similaire pour les deux routes (38 à 51 pourcent dans l'urine; 14 à 15 pourcent dans les fèces), ce qui suggérerait que l'absorption orale est presque complète. La demi-vie varie de 1 à 3 jours. Chez 14 sujets humains, on n'a noté aucun effet sur les niveaux plasmatiques ou sur la biodisponibilité lorsque le chlorhydrate de cyclobenzaprine et des doses multiples d'acide acétylsalicylique ont été administrés en concomitance.

Chez l'homme, le métabolisme du chlorhydrate de cyclobenzaprine est très étendu. Dans l'étude avec le médicament marqué au ^{14}C , environ 4 pourcent de la dose était excrété en tant que chlorhydrate de cyclobenzaprine inchangé dans l'urine. Les métabolites, probablement des glucuronides, étaient excrétés sous forme de conjugués hydrosolubles. Après l'administration orale ou intraveineuse de 40 mg de chlorhydrate de cyclobenzaprine non marqué à 2 sujets, seulement 0,2 à 1,5 pourcent de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de produit inchangé dans les 24 heures.

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée entre les COMPRIMÉS de 10 mg de Q-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) et la concentration de 10 mg du produit de référence canadien. Vingt-deux hommes volontaires et en bonne santé ont participé à l'étude. Les données pharmacocinétiques pour les deux préparations sont présentées ci-dessous :

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
CHLORHYDRATE DE CYCLOBENZAPRINE**

(2 x comprimés de 10 mg)
À partir de données mesurées

MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (% CV)			
	<i>Q-</i> <i>CYCLOBENZAPRINE</i>	<i>Flexeril®*</i>	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %
ASC _T (ng.h/mL)	275,3 301,8 (46,9)	273,6 295,8 (43,9)	102 ---
ASC _I (ng.h/mL)	329,3 361,0 (48,6)	331,8 362,0 (51,1)	99 ---
C _{MAX} (ng/mL)	15,4 16,6 (39,0)	15,4 16,3 (34,9)	100 ---
T _{MAX} (h)	--- 4,8 (23,7)	--- 4,6 (28,2)	--- ---
T _½ (h)	--- 25,1 (29,1)	--- 26,3 (37,7)	--- ---

Les paramètres T_{MAX} and T_½ sont exprimés en tant que moyennes arithmétiques (% CV) seulement.

* Les comprimés Flexeril® de 10 mg, Merck Frosst Canada Inc., ont été achetés au Canada.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Q-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est indiqué comme adjuvant au repos et à une thérapie physique pour le soulagement de spasmes musculaires associés à une affection musculosquelettique chronique et douloureuse.

Q-CYCLOBENZAPRINE devrait être utilisé seulement sur de courtes périodes de temps (jusqu'à 2 ou 3 semaines), car on ne possède pas de preuves suffisantes quant à son efficacité lors de traitements prolongés. Par ailleurs, les spasmes musculaires associés à une affection musculosquelettique

chronique et douloureuse sont généralement de courte durée et le traitement spécifique pour de plus longues périodes est rarement justifié.

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine s'est révélé être inefficace chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, ou pour le traitement de spasticité associée avec une maladie cérébrale ou une maladie de la moelle épinière.

CONTRE-INDICATIONS

Q-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, chez les patients souffrant d'arythmies, de bloc cardiaque ou de troubles de conduction, d'insuffisance cardiaque congestive ou pendant la phase de rétablissement chronique d'un infarctus du myocarde, chez les patients atteints d'hyperthyroïdie et pendant la prise concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (ou au cours des 14 jours suivant l'arrêt du médicament).

MISES EN GARDE

L'administration de chlorhydrate de cyclobenzaprine n'est pas recommandée pour des périodes dépassant 2 ou 3 semaines (voir INDICATIONS).

Le chlorhydrate de cyclobenzaprine est un proche parent des antidépresseurs tricycliques (par ex., amitriptyline et imipramine). Certaines des réactions du système nerveux central les plus graves observées avec les antidépresseurs tricycliques se sont manifestées lors d'études à court terme pour des indications autres que les spasmes musculaires associés à une affection musculosquelettique

chronique, et à des doses généralement plus élevées que les doses recommandées pour les spasmes musculaires squelettiques. (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent interagir avec Q-CYCLOBENZAPRINE.

Des crises hyperpyrétiques, de graves convulsions et même la mort sont survenues chez des patients auxquels on avait administré des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase.

On a signalé que des arythmies, une tachycardie sinusale, la prolongation du temps de conduction entraînant un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébrale ont été provoqués par des antidépresseurs tricycliques.

Les effets de l'alcool, des barbituriques et des autres déprimeurs du SNC peuvent être amplifiés par Q-CYCLOBENZAPRINE.

PRÉCAUTIONS

Les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour exécuter des tâches dangereuses, telles qu'opérer de la machinerie ou conduire un véhicule peuvent être affaiblies suite à l'administration de Q-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine).

Compte tenu son mode d'action semblable à celui de l'atropine, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre Q-CYCLOBENZAPRINE à des patients avec des antécédents de rétention

urinaire, de glaucome à angle fermé ou d'hypertension intraoculaire, ainsi que chez les patients prenant des médicaments anticholinergiques.

L'administration d'antidépresseurs tricycliques peut provoquer un blocage de l'effet antihypertensif de la guanéthidine et des composés ayant un mode d'action similaire.

Utilisation pendant la grossesse : L'innocuité de l'administration de Q-CYCLOBENZAPRINE chez les femmes enceintes n'a pas encore été établie. Par conséquent, on ne doit pas le prescrire aux femmes en âge de procréer à moins que le médecin traitant croie que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques encourus pour le fœtus.

Utilisation pendant l'allaitement : Q-CYCLOBENZAPRINE ne devrait pas être administré aux mères qui allaitent, car il est probable qu'il soit excrété dans le lait maternel

Utilisation chez les enfants : L'innocuité et l'efficacité de Q-CYCLOBENZAPRINE n'a pas encore été établie chez les enfants de moins de 15 ans.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées avec l'utilisation du chlorhydrate de cyclobenzaprine :

Les plus fréquentes : Somnolence (40 %), sécheresse de la bouche (28 %), étourdissements (11 %).

Moins fréquents : Augmentation du rythme cardiaque (et quelques cas de tachycardie), faiblesse, fatigue, dyspepsie, nausée, paresthésie, dysgeusie, vision brouillée, insomnie.

Rares : Sudation, myalgie, dyspnée, douleur abdominale, constipation, langue saburrale, tremblements, dysarthrie, euphorie, nervosité, désorientation, confusion, mal de tête, rétention urinaire, réduction du tonus de la vessie, ataxie, humeur dépressive, hallucinations, et réaction allergique (y compris éruption cutanée, urticaire et œdème du visage et de la langue).

La liste qui suit inclut d'autres réactions indésirables signalées avec des composés tricycliques, mais pas avec le chlorhydrate de cyclobenzaprine lorsqu'utilisé dans les études à court terme pour les spasmes musculaires d'origine périphérique. Cependant, certaines de ces réactions ont été notées alors que le chlorhydrate de cyclobenzaprine était à l'étude, (généralement à des doses plus élevées) pour d'autres indications. Étant donné les similitudes pharmacologiques entre les médicaments tricycliques, chacune des réactions devrait être prise en considération lorsque le chlorhydrate de cyclobenzaprine est administré.

Cardiovasculaire : Hypotension, hypertension, palpitations, infarctus du myocarde, arythmies, bloc cardiaque, accident cérébrale vasculaire.

SNC et neuromusculaire : États de confusion, troubles de la concentration, délusions, excitation, anxiété, agitation, cauchemars, sensation d'engourdissement et de picotement des extrémités, neuropathie périphérique, incoordination, crises convulsives, altération dans les tracés EEG,

symptômes extrapyramidaux, acouphènes, syndrome de la sécrétion inappropriée d'ADH (hormone antidiurétique).

Anticholinergique : Troubles de l'accommodation, iléus paralytique, dilatation des voies urinaires.

Allergique : Éruption cutanée, urticaire, photosensibilisation, œdème du visage et de la langue.

Hématologique: Suppression de la fonction de la moelle osseuse, y compris agranulocytose, leucopénie, éosinophilie, purpura, thrombocytopénie.

Gastro-intestinal : Détresse épigastrique, vomissements, anorexie, stomatites, diarrhée, enflure de la parotide, langue noire. Rarement, hépatites (y compris altération de la fonction hépatique et jaunisse).

Endocrinien : Enflure des testicules et gynécomastie chez l'homme; augmentation mammaire et galactorrhée chez la femme. Augmentation ou réduction de la libido, élévation et réduction de la glycémie.

Autres : Gain ou perte de poids, miction fréquente, mydriase, jaunisse, alopecie.

Symptômes de sevrage : Nausée, mal de tête, et malaise peuvent survenir s'il y a arrêt brusque du médicament après un traitement prolongé. Cependant, ces symptômes ne sont pas indicatifs d'une addiction.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Manifestations : En plus des conditions listées dans la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES, de fortes doses peuvent donner lieu à une confusion temporaire, des troubles de la concentration, la suppression de la fonction de la moelle osseuse, des hallucinations visuelles transitoires, l'agitation, des reflexes hyperactifs, une rigidité musculaire, des vomissements, ou une hyperpyrexie. Compte tenu des effets pharmacologiques connus du médicament, le surdosage peut causer somnolence, hypothermie, tachycardie et autres anomalies du rythme cardiaque, telles que bloc de branche, troubles de la conduction selon l'ECG et insuffisance cardiaque congestive. D'autres manifestations pourraient inclure dilatation des pupilles, convulsions, hypotension grave, stupeur et coma.

Traitement : Le traitement du surdosage consiste en un traitement de soutien visant à soulager les symptômes. On doit vider l'estomac par vomissements le plus rapidement possible, suivi d'un lavage gastrique et de l'administration de charbon activé. On peut administrer de 20 à 30 g de charbon activé à toutes les 4 à 6 heures au cours des 24-48 premières heures après l'ingestion. Si on constate des signes de dysrythmie, on devrait faire une analyse de l'ECG et instituer une surveillance étroite de la fonction cardiaque du patient. Il est essentiel de bien dégager les voies aériennes, de boire suffisamment de liquides et de régulariser la température corporelle.

On rapporte que le renversement des symptômes d'empoisonnement par l'atropine et d'autres médicaments ayant une activité anticholinergique résulte de l'administration par perfusion lente de 1 à 3 mg de salicylate de physostigmine. Le physostigmine peut être utile dans le traitement d'une

surdose de cyclobenzaprine, mais puisque la physostigmine est rapidement métabolisée, la posologie devrait être répétée aussi souvent que nécessaire lorsque des signes menaçant le pronostic vital, tels que des arythmies, des convulsions, et un coma profond persistent ou reviennent.

Les mesures médicales d'usage devraient être implantées pour prendre en charge le choc circulatoire et l'acidose métabolique. La néostigmine, la pyridostigmine, ou le propranolol peuvent être utilisés pour traiter les arythmies cardiaques. L'utilisation d'une cure digitalique à action brève devrait être envisagée si des signes d'insuffisance cardiaque surviennent. On recommande une surveillance étroite de la fonction cardiaque pendant un minimum de 5 jours.

Des anticonvulsivants peuvent être administrés pour contrôler les crises convulsives. Vu les faibles concentrations plasmatiques du médicament, la dialyse est probablement d'aucune valeur.

Puisque le surdosage est souvent délibéré, les patients peuvent tenter de se suicider par d'autres moyens pendant la phase de rétablissement. Des cas de décès par surdosage délibéré ou accidentel sont survenus avec cette classe de médicaments.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie habituelle pour Q-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est de 10 mg, 3 fois par jour, avec une marge de 20 à 40 mg par jour, en prises fractionnées. La posologie ne devrait pas excéder 60 mg par jour. L'utilisation de Q-CYCLOBENZAPRINE n'est ni indiquée, ni recommandée pour des périodes excédant 2 ou 3 semaines.

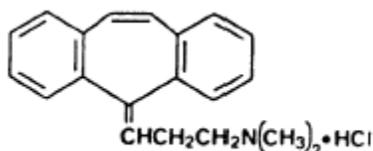
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate de cyclobenzaprine

Nom chimique : 1-Propanamide, 3-(5*H*-dibenzo [*a,d*] cyclohepten-5-ylidene)-*N,N*-diméthyl-, chlorhydrate de

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₀H₂₁N·HCl

Poids moléculaire : 311,85

Propriétés physiologiques : La cyclobenzaprine est relié aux antidépresseurs tricycliques sur le plan structurel et pharmacologique. C'est une poudre cristalline inodore, de blanche à blanc cassé.

Solubilité : Librement soluble dans l'eau, l'alcool et le méthanol; modérément soluble dans l'isopropanol; légèrement soluble dans le chloroforme et le chlorure de méthylène; pratiquement insoluble dans les hydrocarbures.

Valeur de pKa et de pH : Le pKa pour l'ionisation au groupe amine est de 8,47. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % se situe entre 4,05 et 6,05.

Point de fusion : Entre 215°C et 219°C.

COMPOSITION

Les ingrédients non médicinaux incluent : lactose, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, hydroxypropyl méthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune synthétique, dioxyde de titane et triacétine.

RECOMMANDATIONS DE STABILITÉ ET DE CONSERVATION

Conserver à température ambiante entre 15°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Q-CYCLOBENZAPRINE (chlorhydrate de cyclobenzaprine) est présentée sous forme de comprimés pelliculés jaunes en forme de bouclier, avec « CZ10 » sur un côté et « G » sur l'autre, renfermant 10 mg de chlorhydrate de cyclobenzaprine. Ils sont disponibles en flacons de 100 et 500.

PHARMACOLOGIE

Des études de pharmacologie chez les animaux ont démontré une similitude entre les effets de la cyclobenzaprine et ceux des antidépresseurs tricycliques structurellement reliés, y compris l'antagonisme de la réserpine, la potentialisation de la norépinéphrine, les puissants effets anticholinergiques périphérique et centrique et la sédation. La cyclobenzaprine a donné lieu à une augmentation légère ou modérée de la fréquence cardiaque chez les animaux.

Dans un certain nombre de situations expérimentales, le chlorhydrate de cyclobenzaprine a démontré une activité spasmolytique musculosquelettique, y compris une hyperactivité de la toxine du tétanos chez les lapins, une rigidité supra-épineuse et une rigidité ischémique de la moelle épinière chez les chats, et des spasmes musculaires chez les souris.

Les études chez les animaux ont indiqué que la cyclobenzaprine n'agit ni en tant que jonction neuromusculaire ni directement sur les muscles squelettiques. Ces études ont plutôt démontré que la cyclobenzaprine agit essentiellement sur le système nerveux central au niveau du tronc cérébral, contrairement à au niveau de la moelle épinière, quoique son mode d'action sur cette dernière peut contribuer à l'ensemble de son activité relaxante sur les muscles squelettiques. Les observations suggèrent que l'effet net de la cyclobenzaprine est une diminution de l'activité tonique de la motricité somatique qui influence autant le système moteur gamma (γ) que le système moteur alpha (α).

Lors d'études avec diverses espèces d'animaux en laboratoire, le chlorhydrate de cyclobenzaprine a démontré posséder une activité psychotrope (par l'antagonisme de la tétrabenzazine et la réserpine chez les souris et les rats; par la potentialisation de la réponse vasopressive de la norépinéphrine chez

les chiens anesthésiés; et par l'action ataraxique typique d'apprivoisement du médicament chez les singes), une activité anticholinergique et antihistaminique significative, un faible blocage adrénérgique et une faible activité antisérotonique, et une légère action anesthésique locale. Le cyclobenzaprine n'a pas stimulé la sécrétion gastrique chez les chiens avec poches gastriques de Heidenhain.

Les concentrations plasmatiques maximales de radioactivité sont apparues en une demi-heure chez les rats, en 2 heures chez les chiens, et en 2 à 4 heures chez les singes, après l'administration, soit par voie orale ou intraveineuse, de médicament marqué au ^{14}C . La radioactivité était excrétée principalement dans les fèces des rats (59 pourcent de la dose vs 13 pourcent dans l'urine), principalement dans l'urine des chiens (55 pourcent vs 28 pourcent dans les fèces), et surtout dans l'urine des singes (81 pourcent vs 14 pourcent dans les fèces). Vingt-cinq pourcent d'une dose intraveineuse a été excrété en 6 heures dans la bile des rats. Bien qu'on ait observé des différences entre les espèces dans les expériences d'extraction préliminaire, la radioactivité urinaire était principalement présente sous forme de conjugués hydrosolubles. La similitude entre les tendances d'excrétion après l'administration de doses orales ou intraveineuses suggère une absorption extensive du médicament. Deux heures après une dose intraveineuse de médicament marqué aux rats, tous les tissus, sauf les érythrocytes, contenaient des niveaux plus élevés de radioactivité que le plasma. Des niveaux particulièrement élevés ont été retrouvés dans l'intestin grêle, le poumon, le rein et le foie. Après 48 heures, tous les niveaux avaient baissé, cependant l'activité a persisté dans le foie, le rein et les érythrocytes.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Les valeurs de DL₅₀ par voie orale étaient d'approximativement 338 mg/kg chez les souris et de 425 mg/kg chez les rats. Les deux espèces ont exhibé des similitudes quant aux signes des effets médicamenteux, incluant une ataxie, une réduction de la fréquence respiratoire, la sédation, les pattes arrières flasques, la perte du réflexe du tic de l'oreille, la perte du réflexe de redressement des mouvements de la nage et des convulsions cloniques intermittentes. Avant la mort, qui survenait de 30 minutes à 7 jours suivant l'administration, la perte de poids et la léthargie étaient évidentes. Les chiens qui ont reçu des doses orales uniques de 180 mg/kg ou plus par gavage ont développé un ptyalisme, des vomissements, des tremblements, des convulsions, et une fréquence respiratoire accrue, après quoi la mort est survenue dans l'heure qui a suivi. Lorsque la même dose a été administrée dans une capsule, les chiens ont développé des signes physiques semblables, suivis de sédation, mais ont récupéré après 3 jours, suggérant que la forme posologique orale peut avoir une influence sur la toxicité. Le médicament s'est révélé être plus toxique pour les ratons allaités ou sevrés que chez les jeunes rats adultes.

Toxicité subaiguë et chronique :

Les signes de l'effet du médicament dans les études de toxicité subaiguë et chronique étaient essentiellement reliés à l'activité pharmacologique du composé, telle que démontrée chez les rats, les chiens et les singes.

RATS

Dose (mg/kg/jour)	Durée	Signes physiques	Observations post-mortem
5 mg	56 semaines	Ptyalisme	Faible incidence de vacuolisation hépatocytaire dans la partie moyenne du foie avec lipidose.
10 mg	67 semaines	Ptyalisme, activité hépatocytaire réduite, chromorhinorrhée, râles, miction fréquente, flaccidité, résistance à la posologie, irritabilité.	Vacuolisation hépatocytaire dans la partie moyenne du foie avec lipidose, hypertrophie des hépatocytes, nécrose centrilobulaire.
20 ou 40 mg	67 semaines	Dépression du gain pondéral, taux de mortalité accru	Mêmes que ci-haut. Plus fréquentes chez les mâles.
60 mg	2 semaines	Diminution de l'activité physique, taux de croissance réduit.	Aucun examen post-mortem.
120 ou 240 mg	2 à 8	Importante perte de poids, doses, collapse, convulsions, décès.	Aucun examen post-mortem.

CHIENS

Dose (mg/kg/jour)	Durée	Signes physiques	Observations post-mortem
2mg	53 semaines	Ptyalisme minimal, vomissements, sécheresse nasale, sécheresse des gencives.	Aucun changement associé au traitement.
4 ou 8 mg	53 semaines	Mêmes que ci-haut, mais plus prononcés.	Petits foyers de nécrose des muqueuses gastriques, hémorragie, ou inflammation chez 3 des 16 chiens.
10 mg	28 semaines	Légère perte de poids, ondes P et T légèrement proéminentes dans les tracés de l'ECG	Petit foyer d'œdème papillaire rénal unilatéral chez 1 des 4 chiens.
60 ou 120 mg	6 à 8 doses	Tachycardie, sédation, ataxie, convulsions, décès.	Aucun examen post-mortem.

MONKEYS

Dose (mg/kg/jour)	Durée	Signes physiques	Observations post-mortem
2,5 mg	26 semaines	Aucun signe observé.	Aucun changement associé au traitement.
5 ou 10 mg	26 semaines	Somnolence (rare).	Aucun changement associé au traitement.
20 mg	26 semaines	Débilitation générale (un des six singes), somnolence	Pancréatite chronique, cholécystite, cholangite, péritonite focale (1 des 6 singes).

Tératogénéicité :

Aux doses orales de 5, 10, ou 20 mg/kg/jour, les études chez les souris et les lapins n'ont révélé aucun signe de létalité embryonnaire ou de tératogénéicité. Des doses de 5 mg ou 10 mg/kg/jour chez les rats n'ont eu aucun effet néfaste ni sur la performance reproductive et la fertilité des mâles et des femelles, ni sur la croissance ou la survie de leur progéniture. Des doses de 20 mg/kg/jour ont donné lieu à des portées moins nombreuses, une réduction de grosseur et de survie chez les petits, et une réduction du gain pondéral chez les mères.

Carcinogénéicité :

Lorsqu'administré par voie orale à des doses de 2, 5, et 10 mg/kg/jour à des souris pour 81 semaines ou à des rats pour 105 semaines, le chlorhydrate de cyclobenzaprine n'a eu aucun effet sur l'apparition, l'incidence ou la distribution de néoplasmes.

RÉFÉRENCES

1. Ashby P., Burke D., Rao S., and Jones R.F. Assessment of cyclobenzaprine in the treatment of spasticity. *J Neurology, Neurosurg and Psychiat* 1972; 35:599-605.
2. Basmajian J.V. Chlorhydrate de cyclobenzaprine effect on skeletal muscle spasm in the lumbar region and neck: Two double-blind controlled clinical and Laboratory studies. *Arch Phys Med Rehabil* Feb 1978; 59:58-63.
3. Belvedere G., Rovei V., Pantarotto C., and Frigerio A. Identification of cyclobenzaprine-10,11-epoxide and other metabolites after incubation of cyclobenzaprine with rat liver microsomes. *Xenobiotica* 1975; 5(12):765-771.
4. Bercel N.A. Cyclobenzaprine in the treatment of skeletal muscle spasm in osteoarthritis of the cervical and lumbar spine. *Current Therapeutic Res.* 1977; 22(4):462-468.
5. Brown B.R., and Womble J. Cyclobenzaprine in intractable pain syndromes with muscle spasm. *JAMA* Sep.8, 1978; 240(11):1151-1152.
6. Cyclobenzaprine. In: *United States Pharmacopoeia Dispensing Information (USPDI) Drug Information for the Health Care Professional. Tenth Edition 1990; IA:1068-1069.*
7. Flexeril. In: *Compendium of Pharmaceutical Specialties. Canadian Pharmaceutical Association. 1994*
8. Mylan Pharmaceuticals ULC Data on file. 37 Advance Rd., Etobicoke, Ontario.
9. Glassman J.M., and Soyka J.P. Management of acute musculoskeletal conditions-thoracolumbar strain or sprain: A double-blind evaluation comparing the efficacy and safety of carisoprodol with chlorhydrate de cyclobenzaprine. *Current Therapeutic Res* 1983; 34(6): 917-928.
10. Hucker H.B., Stauffer S.C., Albert K.S. and Lei B.W. Plasma levels and bioavailability of cyclobenzaprine in human subjects. *J Clin Pharmacol* Nov.-Dec. 1977; 719-727.
11. Jones R.F., Burke D., Marosszeky J.E., and Gillies J.D. A new agent for the control of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1970; 33:464-468.
12. Lance J.W. and Anthony M. Cyclobenzaprine in the treatment of chronic tension headache. *Med J of Australia* 1972; 2: 1409-1411.
13. Nibbelink D.W. and Strickland S.C. Cyclobenzaprine (FLEXERIL[®]) postmarketing surveillance program: Preliminary report. *Current Therapeutic Res* 1979; 25(4):564-570.

14. Martindale. The Extra Pharmacopoeia 1989; 29th edition:1232.
15. Product Monograph. FLEXERIL[®] (chlorhydrate de cyclobenzaprine tablets). Frosst Division of Merck Frosst Canada Inc. Kirkland, Quebec. March 8, 1988.
16. Share N.N. and McFarlane C.S. Cyclobenzaprine: A novel centrally acting skeletal muscle relaxant. *Neuropharmacology* 1975; 14:675-684.
17. Share N.N. Cyclobenzaprine: Effect on segmental monosynaptic and tonic vibration reflexes in the cat. *Neuropharmacology* 1978; 17:721-727.