

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

◇ **FIORINAL®**

(acide acétylsalicylique-caféine-butalbital)

Gélules

USP

Association analgésique

Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.
7100 West Credit, Ave., Suite 101
Mississauga, Ontario
L5N 0E4

DATE DE RÉVISION :
17 mai 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 215348

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

NOM DU MÉDICAMENT

◇ FIORINAL®

(acide acétylsalicylique-caféine-butalbital)

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Association analgésique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Sur le plan pharmacologique, FIORINAL® (acide acétylsalicylique-caféine-butalbital) combine les propriétés analgésiques de l'acide acétylsalicylique (AAS) avec les propriétés anxiolytiques et myorelaxantes du butalbital.

Pharmacocinétique:

Le comportement de chacun des constituants de FIORINAL® est décrit ci-après.

Acide acétylsalicylique (AAS)

L'AAS est un salicylé qui, en se liant avec l'enzyme cyclo-oxygénase, entraîne une réduction de l'activité des prostaglandines. La biodisponibilité de l'AAS après administration orale est fortement influencée par la forme posologique, les aliments, le temps d'évacuation gastrique, le pH gastrique, la prise d'antiacides, les tampons et la taille des particules. Ces facteurs n'influencent pas tant le degré d'absorption des salicylés totaux que la stabilité de l'AAS avant son absorption.

Pendant et après l'absorption, l'AAS est essentiellement hydrolysé en acide salicylique et distribué dans tous les tissus et liquides organiques, y compris les tissus fœtaux, le lait maternel et le système nerveux central (SNC). Les plus fortes concentrations se retrouvent dans le plasma, le foie, le cortex rénal, le cœur et les poumons. L'acide salicylique et ses métabolites se lient faiblement aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 50 à 80 %.

La clairance des salicylés totaux obéit à une cinétique saturable. Toutefois, une cinétique de premier ordre continue de fournir une bonne approximation pour les doses ne dépassant pas 650 mg. La demi-vie plasmatique de l'AAS est d'environ 12 minutes alors que celle de l'acide salicylique et des salicylés totaux est d'environ 3 heures.

Aux doses thérapeutiques, l'AAS est éliminé par les reins sous forme d'acide salicylique ou d'autres produits de biotransformation. L'alcalinité de l'urine engendrée notamment par la prise concomitante de bicarbonate de sodium ou de citrate de potassium augmente considérablement la clairance rénale.

L'AAS est métabolisé en majeure partie dans les hépatocytes, principalement en acide salicylurique (75 %), en salicylphénol glucuronide et en salicylacyl glucuronide (15 %) ainsi qu'en acide gentisinique et en acide gentisurique (1 %).

Voir [SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE](#) pour obtenir des renseignements sur la toxicité.

Caféine

La caféine est un stimulant du SNC qui agit principalement sur les récepteurs de l'adénosine. À l'instar de la plupart des xanthines, elle est rapidement absorbée et distribuée dans tous les tissus et liquides organiques, y compris le SNC, les tissus fœtaux et le lait maternel.

La caféine est rapidement éliminée. Elle est métabolisée dans le foie en une quantité presque égale de 1-méthylxanthine et d'acide 1-méthylurique, avant d'être excrétée dans l'urine. Sa demi-

vie plasmatique est d'environ 3 heures. On retrouve 70 % de la dose dans l'urine, dont à peine 3 % sous forme inchangée.

Voir [SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE](#) pour obtenir des renseignements sur la toxicité.

Butalbital

Le butalbital est un barbiturique qui agirait à court ou moyen terme sur le SNC par le biais d'une liaison accrue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) avec les récepteurs GABA-A. Le butalbital est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal et se distribue vraisemblablement dans la plupart des tissus. De façon générale, les barbituriques peuvent passer dans le lait maternel et facilement traverser la barrière placentaire. Ils se lient aux protéines plasmatiques et tissulaires dans une proportion variable, laquelle augmente en fonction de la liposolubilité.

Le butalbital est principalement éliminé par les reins (dans une proportion de 59 à 88 % de la dose) sous forme inchangée ou de métabolites. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 35 heures et sa demi-vie d'élimination, d'environ 61 heures (minimum-maximum : 35-88 heures). Le butalbital se retrouve dans l'urine sous la forme de la molécule mère (quelque 3,6 % de la dose), d'acide 5-isobutyl-5-(2,3-dihydroxypropyl) barbiturique (quelque 24 % de la dose), d'acide 5-allyl-5(3-hydroxy-2-méthyl-1-propyl) barbiturique (quelque 4,8 % de la dose), de produits dont le noyau acide barbiturique est hydrolysé par excrétion d'urée (quelque 14 % de la dose) et d'autres substances non identifiées. Une proportion de 32 % des substances excrétées dans l'urine se retrouve sous forme conjuguée.

In vitro, le butalbital se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 45 % à des concentrations allant de 0,5 à 20 mcg/mL, ce qui le situe à l'intérieur des limites (20 à 45 %) rapportées avec d'autres barbituriques comme le phénobarbital, le pentobarbital et le sécobarbital sodique. Le rapport entre les concentrations plasmatiques et les concentrations sanguines de butalbital est presque unifié, indiquant par le fait même que ce dernier ne se distribue pas plus dans le plasma que dans les cellules sanguines.

Voir **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE** pour obtenir des renseignements sur la toxicité.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FIORINAL[®] (AAS-caféine-butalbital) est indiqué pour le soulagement des céphalées de tension.

On ne possède pas de données à l'appui de l'efficacité et de l'innocuité de FIORINAL[®] dans le traitement des céphalées récurrentes. La prudence est donc de mise étant donné que l'emploi répété de FIORINAL[®] peut donner naissance à des céphalées d'origine médicamenteuse, et que le butalbital a un effet d'accoutumance et un potentiel d'abus (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Abus et dépendance**).

L'efficacité clinique de FIORINAL[®] dans le traitement des céphalées de tension a été établie dans des essais comparatifs multicentriques à double insu avec placebo. Une étude en plan factoriel, mettant en parallèle FIORINAL[®] et chacun de ses principaux constituants, a démontré que ceux-ci contribuent tous à l'efficacité de FIORINAL[®] dans le traitement des symptômes cibles des céphalées de tension (douleur, tension psychique et contraction musculaire au niveau de la tête, du cou et des épaules). Sur le plan clinique, FIORINAL[®] s'est toutefois révélé nettement supérieur à chaque constituant employé seul pour soulager les symptômes de céphalée pris individuellement et collectivement.

FIORINAL[®] n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants et ne doit pas être administré aux moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

FIORINAL[®] (AAS-caféine-butalbital) est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Hypersensibilité ou intolérance à l'AAS, à la caféine, au butalbital ou à l'un des composants du produit.

2. Chez les patients présentant une diathèse hémorragique (p. ex., hémophilie, hypoprothrombinémie, maladie de von Willebrand, thrombocytopénie, thrombasthénie et autres dysfonctionnements plaquettaires héréditaires mal définis, en cas de carence sévère en vitamine K et de lésion hépatique sévère).
3. Chez les patients présentant le syndrome des polypes nasaux, un œdème et une réactivité bronchospastique à l'AAS ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. On a signalé des cas de réactions anaphylactoïdes chez de tels patients.
4. Chez les patients présentant un ulcère peptique ou toutes autres lésions gastro-intestinales.
5. Chez les patients atteints de porphyrie.
6. Chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de surdosage d'alcool, d'hypnotiques, d'analgésiques ou de médicaments psychotropes.

MISES EN GARDE

Les doses thérapeutiques d'AAS peuvent causer un choc anaphylactique ainsi que d'autres manifestations allergiques sévères. On doit s'assurer que le patient n'est pas allergique à l'AAS, et ce, même en l'absence d'antécédents d'allergie.

Des saignements importants peuvent survenir d'un traitement avec de l'AAS chez les patients atteints d'un ulcère gastroduodéal ou de toutes autres lésions gastro-intestinales, et chez les patients ayant des troubles hémorragiques.

Une thrombocytopénie a été signalée en association avec l'emploi d'AAS et pourrait être la cause sous-jacente du risque accru de saignement, d'hémorragie intracérébrale et d'accident vasculaire hémorragique observé chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire par l'AAS.

L'administration préopératoire d'AAS peut prolonger le temps de saignement.

Quelques observations laissent présumer que l'administration d'AAS à un enfant qui a une fièvre d'origine virale (plus particulièrement la grippe ou la varicelle) peut entraîner une affection

connue sous le nom de syndrome de Reye. Il est donc préférable de ne pas administrer d'AAS ni d'autres dérivés salicylés aux enfants, aux adolescents ou aux jeunes adultes qui ont la grippe ou la varicelle.

En raison de l'effet d'accoutumance et du potentiel d'abus du butalbital, l'usage prolongé de FIORINAL[®] (AAS-caféine-butalbital) n'est pas recommandé (voir **PRÉCAUTIONS, Abus et dépendance**).

FIORINAL[®] est associé à une exacerbation des céphalées d'origine médicamenteuse chez les sujets qui y sont sensibles. L'emploi répété de FIORINAL[®] peut produire une céphalée de rebond lorsque l'action du médicament s'épuise, ainsi qu'une dépendance physique et psychique. Outre la dépendance, les produits contenant du butalbital peuvent engendrer la tolérance et, à doses plus élevées, des symptômes de sevrage au moment de l'arrêt (voir **PRÉCAUTIONS, Abus et dépendance**).

PRÉCAUTIONS

Généralités :

Puisque FIORINAL[®] (AAS-caféine-butalbital) contient de l'AAS, il faut administrer ce produit avec prudence aux patients qui ont des antécédents de saignements, aux patients qui sont traités avec des anticoagulants et aux patients présentant des troubles hémostatiques fondamentaux. La présence d'un ulcère gastroduodéal commande en outre une extrême prudence.

L'administration de salicylés devrait s'effectuer avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'allergie connus. L'hypersensibilité à l'AAS est particulièrement prédominante chez les patients présentant le syndrome des polypes nasaux et est relativement commune chez les asthmatiques.

L'emploi prolongé de préparations contenant des barbituriques ou de la codéine peut entraîner de l'accoutumance et de la dépendance physique. Puisque FIORINAL[®] contient du butalbital, il ne faut pas l'administrer aux patients atteints de blessures à la tête et chez lesquels on soupçonne

une dépression du SNC. Il faut également éviter de l'utiliser chez les patients qui présentent ou ont une prédisposition à la dépression respiratoire.

Ce médicament devrait être utilisé avec prudence chez les sujets particulièrement à risque tels que les personnes âgées ou affaiblies et celles souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de troubles de la coagulation, de blessures à la tête, d'hypertension intracrânienne, de douleurs abdominales aiguës, d'hypothyroïdie, de rétrécissement de l'urètre, de la maladie d'Addison, d'hypertrophie de la prostate, d'ulcère gastroduodéal, d'ostéomalacie ou d'ostéoporose.

Amoindrissement des facultés :

Les préparations contenant des barbituriques peuvent diminuer les facultés mentales et les capacités physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches exigeant de la vigilance, telles que conduire une automobile ou faire fonctionner une machine. Les patients doivent en être avisés, tout comme ils doivent être mis en garde contre les effets combinés de FIORINAL® et d'autres dépresseurs du SNC, incluant les opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité :

Les études au long cours menées sur l'administration d'AAS, seul ou en association avec d'autres agents, chez des souris et des rats n'ont mis en évidence aucun signe d'activité carcinogène. Aucune étude animale adéquate n'a été menée pour évaluer le pouvoir mutagène de l'AAS et son effet sur la fécondité, ni pour évaluer les possibles effets carcinogènes et mutagènes du butalbital et son effet sur la fécondité.

Grossesse :

FIORINAL® ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits possibles pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Tératogénicité

FIORINAL[®] n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale. On ignore si FIORINAL[®] est nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes ou s'il peut altérer la capacité reproductrice.

Des convulsions secondaires au retrait du médicament ont été rapportées chez un nourrisson de sexe masculin âgé de 2 jours dont la mère avait pris un médicament à base de butalbital pendant les 2 derniers mois de sa grossesse. L'enfant, dont le sérum contenait des traces de butalbital, a reçu 5 mg/kg de phénobarbital (dose réduite progressivement par la suite) et n'a pas connu d'autres convulsions ni de symptômes de sevrage.

Dans les études comparatives ayant porté sur 41 337 femmes enceintes et leur enfant, rien n'indiquait que la prise d'AAS durant la grossesse ait pu être à l'origine d'une mortalité, d'une mortalité néonatale ou d'un faible poids à la naissance. Selon les études comparatives menées chez 50 282 femmes enceintes et leur enfant, l'administration d'AAS à des doses moyennes et élevées au cours des 4 premiers mois de grossesse n'a pas d'effet tératogène.

L'administration de doses thérapeutiques d'AAS à des femmes enceintes dont la grossesse arrive à terme peut produire des saignements chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né. La prise régulière de doses élevées d'AAS au cours des 6 derniers mois de grossesse peut prolonger la durée de celle-ci de même que celle de l'accouchement.

Travail et accouchement

L'ingestion d'AAS avant l'accouchement peut prolonger la durée de ce dernier ou produire des saignements chez la mère ou le nouveau-né.

Femmes qui allaitent :

L'AAS, la caféine et les barbituriques sont excrétés dans le lait maternel, cependant, l'importance de leur effet sur l'enfant allaité est inconnue. Étant donné le risque d'effet indésirable grave chez le nourrisson, l'emploi de FIORINAL[®] chez la femme qui allaite n'est recommandé que si les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Durant la grossesse et l'allaitement, FIORINAL[®] doit être pris tel que prescrit.

Emploi chez l'enfant :

L'innocuité et l'efficacité de FIORINAL[®] n'ont pas fait l'objet d'études chez les moins de 18 ans.

Emploi chez les personnes âgées :

Les études cliniques sur FIORINAL[®] n'ont pas réuni un nombre suffisant de participants de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si ce groupe de patients réagit au traitement différemment des patients plus jeunes, bien que les autres données cliniques rapportées ne fassent état d'aucune différence sur ce plan. De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement à la dose la plus faible de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque ainsi que de la présence d'affections ou de traitements concomitants.

Comme le butalbital est excrété en bonne partie par les reins, le risque de réactions toxiques pourrait être plus important chez les sujets dont la fonction rénale est compromise. Comme celle-ci tend à diminuer chez le sujet âgé, il faut déterminer la dose avec soin. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale.

Épreuves de laboratoire :

Il convient de surveiller les effets du traitement par une série d'épreuves de la fonction hépatique et/ou rénale chez les patients atteints d'hépatopathie ou de néphropathie grave.

Interactions médicamenteuses :

L'emploi concomitant d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC peut potentialiser l'effet du médicament, et il faut en avertir les patients.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) peuvent augmenter les effets du butalbital sur le SNC.

Les patients recevant des corticostéroïdes en concomitance lors d'un traitement chronique avec de l'AAS, peuvent présenter un salicylisme suite à l'arrêt des corticostéroïdes, puisque les corticostéroïdes entraînent une élévation de la clairance rénale des salicylés et leur arrêt provoque un retour de la clairance rénale à des taux normaux.

L'usage prolongé des barbituriques augmente l'induction enzymatique, ce qui accélère la biotransformation de certains médicaments, y compris les anticoagulants oraux et les contraceptifs oraux, et en diminue l'efficacité.

FIORINAL[®] peut potentialiser les effets :

1. Des antidiabétiques oraux et de l'insuline, en causant une hypoglycémie par un effet synergique si FIORINAL[®] est pris à des doses supérieures aux doses maximales recommandées.
2. Des anticoagulants oraux, causant des saignements en inhibant la formation de prothrombine dans le foie et en déplaçant les anticoagulants de leurs sites de liaison aux protéines plasmatique.
3. Du 6-mercaptopurine et du méthotrexate, en causant une toxicité au niveau de la moelle osseuse, et des dyscrasies sanguines en déplaçant ces produits de leurs sites de liaisons secondaires, et, dans le cas du méthotrexate, en réduisant également son excrétion.
4. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens, en augmentant le risque d'effets gastro-intestinaux tels que les ulcérations et les saignements en raison de ses effets additifs.
5. D'autres analgésiques narcotiques, de l'alcool, des anesthésiques généraux, des tranquillisants tels que le chlordiazépoxyde, des hypnotiques ou d'autres déprimeurs du SNC, en intensifiant la dépression du SNC.

FIORINAL[®] peut diminuer les effets des :

Agents uricosuriques tels que le probénécide et la sulfinpyrazone, en réduisant leur efficacité dans le traitement de la maladie de la goutte. L'AAS concurrence ces produits pour leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Interactions avec les tests de laboratoire :

L'AAS peut interférer lors des tests de laboratoire sanguins de l'amylase sérique, du glucose à jeun, du cholestérol, des protéines, du taux sérique d'aspartate aminotransférase (AST), de l'acide urique, du temps de prothrombine et du temps de saignement. L'AAS peut interférer lors les tests de laboratoires urinaires du glucose, de l'acide 5-hydroxyindoléactique, de la cétone de Gerhardt, de l'acide vanillylmandélique (AVM), de l'acide urique, de l'acide diacétique, et des détections spectrophotométriques des barbituriques.

Abus et dépendance :

Les produits de la gamme FIORINAL[®] présentent un potentiel d'abus, et leur emploi quotidien prolongé devrait être évité.

Butalbital

Les barbituriques peuvent provoquer l'accoutumance : Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent s'installer, surtout après la prise de doses élevées de barbituriques pendant une longue période. En général, une dose quotidienne moyenne d'environ 1500 mg est propre à créer l'accoutumance. Lorsqu'une tolérance aux barbituriques se développe, il faut augmenter la dose pour continuer d'obtenir l'effet toxique recherché. Cependant, la tolérance à une dose mortelle augmente tout au plus par un facteur de deux. Par conséquent, la marge entre une dose toxique et une dose mortelle s'amincit. En outre, la consommation d'alcool peut réduire considérablement le seuil auquel une dose de barbiturique devient mortelle. De graves symptômes de sevrage (convulsions et delirium) peuvent se manifester dans les 16 heures suivant le retrait subit des barbituriques et persister jusqu'à 5 jours. Leur intensité s'estompe peu à peu en une quinzaine de jours. Le traitement de la dépendance aux barbituriques passe par un retrait prudent et graduel du médicament en cause. Différents

schémas thérapeutiques s'offrent à cette fin. L'un d'entre eux prévoit initialement l'administration du barbiturique à la dose quotidienne habituelle, laquelle est ensuite progressivement réduite selon la tolérance du patient.

Renseignements destinés aux patients :

1. Les patients doivent savoir que FIORINAL[®] contient de l'AAS et qu'ils ne doivent pas le prendre s'ils sont allergiques à ce dernier.
2. FIORINAL[®] peut affecter les facultés mentales et/ou les capacités physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches exigeant de la vigilance, telles que conduire une automobile ou faire fonctionner une machine. Pareilles tâches sont par conséquent à éviter pendant le traitement par FIORINAL[®].
3. L'usage concomitant de FIORINAL[®] et d'autres dépresseurs du SNC tel l'alcool peut avoir des effets additifs sur le SNC et est à proscrire.
4. Le butalbital peut entraîner l'accoutumance. Les patients doivent prendre ce médicament suivant la dose et la durée prescrites, et respecter la posologie.
5. Pour obtenir des renseignements sur l'emploi du produit chez les sujets âgés, voir **PRÉCAUTIONS, Emploi chez les personnes âgées.**

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus courants sont la somnolence et les étourdissements. Les effets indésirables moins courants sont la constipation, les éruptions cutanées, le myosis, les vertiges et les troubles gastro-intestinaux incluant nausées, vomissements et flatulences. Un seul cas de suppression de la moelle osseuse a été rapporté lors de l'usage de FIORINAL[®] (AAS-caféine-butalbital). Plusieurs cas de réactions dermatologiques incluant des nécrolyses épidermiques

toxiques, le syndrome de Stevens-Johnson, des éruptions lichénoïdes et des érythèmes multiformes ont été rapportés.

Il faut garder à l'esprit que les constituants de FIORINAL[®] peuvent avoir les effets indésirables suivants. La liste des effets possibles de l'ingestion de doses élevées figure à la section **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE** ci-après.

AAS : sang occulte, anémie hémolytique, anémie ferriprive, dyspepsie, nausées, ulcère gastroduodéal, prolongation du temps de saignement, néphropathie toxique lorsque pris à doses élevées pendant de longues périodes, diminution des concentrations urinaires d'acide urique, hépatite.

Caféine : tachycardie, irritabilité, tremblements, dépendance, hyperglycémie.

Butalbital : manque de coordination, difficulté à penser, troubles de la mémoire, mauvais jugement, manque d'attention, labilité émotionnelle, grossissement des traits de personnalité.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les effets toxiques d'un surdosage aigu de FIORINAL[®] (AAS-caféine-butalbital) sont principalement imputables au barbiturique et, dans une moindre mesure, à l'AAS. Comme la toxicité de la caféine n'apparaît qu'à des doses très élevées, il est peu probable que celle-ci ait des effets toxiques importants advenant un surdosage de FIORINAL[®].

Symptômes :

1) Empoisonnement aigu par un barbiturique : somnolence, confusion et coma accompagnés d'une diminution ou d'une absence de réflexes, d'une dépression respiratoire marquée et persistante, d'une hypotension suivie de collapsus cardiovasculaire et d'un état typique ressemblant à l'état de choc. Dans les intoxications graves, des complications respiratoires et une insuffisance rénale peuvent entraîner la mort. 2) Empoisonnement aigu par l'AAS : les effets toxiques principaux comprennent de l'hyperpnée; l'hypercapnie, des troubles de l'équilibre

acido-basique qui évoluent vers l'acidose métabolique, surtout chez les enfants, de l'irritation gastro-intestinale accompagnée de vomissements et de douleurs abdominales, une haleine à légère odeur d'acétone, de l'acouphène, des sueurs, de l'hyperthermie, de la déshydratation, de l'hypoprothrombinémie accompagnée d'hémorragie spontanée, d'agitation motrice, de délires, de convulsions et de coma. 3) Empoisonnement aigu par la caféine : insomnie, agitation motrice, acouphène et éclairs de lumière, tachycardie et extrasystoles, tremblements, délires et coma à la suite de doses de l'ordre de 10 g. Aucun décès n'a été signalé à la suite d'un surdosage de la caféine. 4) Empoisonnement aigu par la codéine : les symptômes seront plus marqués par un surdosage à plus forte concentration. Ils sont constitués par la triade de symptômes suivants : myosis, dépression respiratoire marquée et perte de conscience.

À noter : Puisque des doses élevées de barbituriques peuvent, à elles seules, provoquer une dépression respiratoire marquée du SNC, il faut s'attendre à des effets dépressifs plus accentués à la suite d'un surdosage de FIORINAL®.

Les dangers d'un surdosage sont augmentés lorsque le médicament est ingéré en association à de l'alcool, des phénothiazines, des tranquillisants mineurs ou des narcotiques, ou les deux.

Traitement :

Le traitement d'une intoxication doit avoir pour but de combattre l'effet toxique de tous ces ingrédients, à l'exception peut-être de la caféine qui n'est toxique qu'à doses massives. Généralement, le traitement de l'intoxication par le barbiturique et la correction du déséquilibre acido-basique causé par le salicylisme exigent le plus d'attention.

Les moyens thérapeutiques couramment employés pour éliminer le médicament incriminé sont les suivants :

1) Vomissements : si le patient est conscient, provoquer les vomissements par des moyens mécaniques ou à l'aide de sirop d'ipéca (15 à 30 mL). 2) Ne procéder au lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé que s'il existe des réflexes pharyngiens et laryngiens et que si l'ingestion ne remonte pas à plus de 4 heures. Le lavage gastrique est à proscrire chez les patients inconscients, à moins qu'un tube intratrachéal (solidement fixé) n'ait été posé pour

éviter le danger d'aspiration et de complications pulmonaires. 3) Cathartiques : À la suite du lavage gastrique, une solution cathartique saline (30 g de sulfate de sodium ou de magnésium dans 250 mL d'eau) doit être introduite et laissée dans l'estomac. 4) Diurèse : elle devrait être stimulée par l'administration i.v. de liquides accompagnés, au besoin, de 100 à 150 mL d'une solution de mannitol à 25 %, en perfusion lente. Remarque : Le mannitol ne doit pas être mélangé aux transfusions sanguines car il peut donner lieu à de la plasmolyse et à l'agglutination des globules rouges. 5) Alcalinisation de l'urine (voir Mise en garde, ci-dessous) : une solution isotonique de bicarbonate de sodium administrée par voie i.v. peut accélérer l'excrétion urinaire des barbituriques. Une alcalinisation maximale peut être obtenue si la perfusion de bicarbonate de sodium est accompagnée de 250 mg d'acétazolamide administrée en injection i.v. unique, toutes les 6 heures. (Mise en garde : effectuer l'alcalinisation de l'urine avec prudence chez les enfants.) 6) Dialyse péritonéale et hémodialyse : ces deux traitements sont utilisés avec succès dans l'intoxication par les barbituriques et peuvent sauver la vie des patients. Cependant, avant d'avoir recours à l'une de ces méthodes, on devrait tenir compte du risque inhérent à chacune d'elles.

Maintien d'une ventilation pulmonaire appropriée :

La dépression respiratoire est un signe primaire et accentué de l'intoxication aiguë par les barbituriques. Son traitement devrait faire l'objet d'une attention spéciale. Effectuer une aspiration précoce de la cavité pharyngotrachéale pour dégager les voies aériennes. Une administration judicieuse d'oxygène est également indiquée. Cependant, l'administration d'oxygène sans respiration assistée ne doit être effectuée qu'avec prudence, car dans l'hypoventilation pulmonaire accompagnée d'hypoxie, elle peut donner lieu à une dépression respiratoire et à de l'hypercapnie. Dans les cas les plus critiques, une intubation intratrachéale ou une trachéotomie (accompagnée de ventilation assistée dans certains cas) peut être nécessaire.

Correction de l'hypotension :

Un traitement énergique est essentiel car le collapsus cardiovasculaire et l'insuffisance rénale peuvent fréquemment entraîner la mort. 1) Formes légères : Placer la tête du patient en déflexion. D'autres mesures d'appoint de l'hypotension peuvent se révéler nécessaires. 2) Formes graves :

Les vasopresseurs (dopamine, lévartérol) peuvent être administrés par voie i.v., accompagnés d'un contrôle constant de la tension artérielle.

Antagonistes des narcotiques : La naloxone peut inverser la dépression respiratoire causée par la codéine et devrait être administrée jusqu'à l'amélioration de la respiration.

À noter : La dépression respiratoire causée par les barbituriques ne sera pas améliorée par les antagonistes des narcotiques. On peut provoquer un surdosage involontaire d'antagonistes aux narcotiques, lorsqu'on tente d'inverser une dépression respiratoire causée par un surdosage de barbituriques et de codéine.

Caractéristiques particulières de l'intoxication salicylique :

1) Les signes prédominants de l'intoxication salicylique sont l'acidose métabolique et le déséquilibre électrolytique. Ils doivent être calculés et corrigés. Du bicarbonate de sodium à 1 % à raison de 400 mg (5 mEq/kg) dans une solution de dextrose à 5 % n'est pas seulement efficace pour corriger l'acidose, mais également pour accélérer l'excrétion de l'acide salicylique par les reins. L'administration de bicarbonate de sodium doit être soigneusement contrôlée par des prélèvements sanguins pour déterminer le pH et la teneur en CO₂ plasmatique, puisque le bicarbonate en quantité trop élevée peut donner lieu à de l'alcalose, particulièrement chez les enfants. Du THAM, un diurétique osmotique alcalinisant peut aussi augmenter l'excrétion du salicylé. Ce médicament doit être administré en une solution à 0,3 molaire à un taux ne dépassant pas 5 mL/kg/h. Une déplétion de potassium peut survenir et doit être corrigée. 2) Traiter l'hyperthermie et la déshydratation par l'application d'un sac de glace et l'administration de liquide i.v. 3) Traiter l'hypoprothrombinémie à l'aide de 50 mg de vitamine K₁/jour, administrée par voie i.v. 4) L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ainsi que l'exsanguinotransfusion ne sont indiquées que dans les intoxications extrêmement graves par un salicylé. Dans l'empoisonnement par FIORINAL[®], ces mesures sont indiquées surtout pour combattre la toxicité du barbiturique, mais peuvent être utiles également dans l'empoisonnement par le salicylé.

L'administration lente de bleu de méthylène par voie intraveineuse est indiquée en cas de méthémoglobinémie dépassant 30 %.

Éléments de surveillance/traitement de soutien :

1) Les patients, particulièrement les comateux, doivent bénéficier d'une surveillance médicale permanente et de soins appropriés. Il faut noter l'état de conscience, veiller au dégagement des voies aériennes et déplacer régulièrement le patient. D'autres mesures, systématiquement employées chez les malades inconscients, peuvent être utilisées. 2) Il est essentiel de surveiller et de noter les quantités de liquide ingéré et éliminé. 3) Effectuer des prélèvements sanguins afin de déterminer les concentrations de barbituriques dans la circulation, d'établir le bilan électrolytique et de permettre d'autres examens.

Doses toxiques et doses mortelles (adultes) :

AAS : dose toxique > 30 mg/100 mL de sang; dose mortelle = 10-30 g

Caféine : dose toxique > 1 g (25 gélules); dose mortelle = 6,5-10 g

Butalbital : dose toxique = 1 g (20 gélules); dose mortelle = 2-5 g

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes :

2 gélules pour commencer, suivies de 1 gélule toutes les 3 à 4 heures en cas de besoin; jusqu'à 6 gélules/jour, ou tel que prescrit.

FIORINAL[®] ne doit pas être administré aux enfants.

Comme il comporte un risque de dépendance physique, l'emploi prolongé et répété de ce produit est déconseillé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique:

Acide acétylsalicylique (AAS)

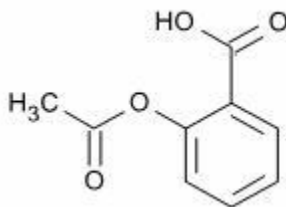
Dénomination commune : acide acétylsalicylique (AAS)

Nom chimique : acide 2-(acétyloxy)-benzoïque

Formule moléculaire : $C_9H_8O_4$

Masse moléculaire : 180,16

Formule développée :



Caféine

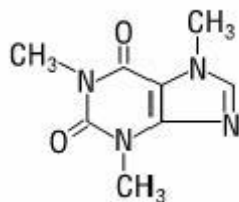
Dénomination commune : caféine

Nom chimique : 1,3,7-triméthylxanthine

Formule moléculaire : $C_8H_{10}N_4O_2$

Masse moléculaire : 194,19

Formule développée :



Butalbital

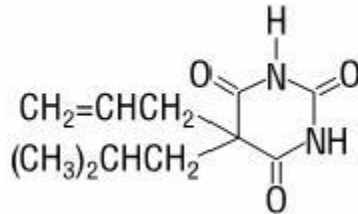
Dénomination commune : butalbital

Nom chimique : acide 5-allyl-5-isobutyl barbiturique

Formule moléculaire : C₁₁H₁₆N₂O₃

Masse moléculaire : 224,26

Formule développée :



Conservation :

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gélules :

Une gélule ovale et opaque, dont la cupule violette s'emboîte dans la cupule bleue imprimée «FIORINAL» à l'encre blanche, contient les ingrédients actifs suivants : 50 mg de butalbital, USP, 40 mg de caféine, USP et 330 mg d'AAS, USP. Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline et talc. Flacons de 100.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 **FIORINAL®**
(acide acétylsalicylique-caféine-butalbital)

USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FIORINAL® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la FIORINAL®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FIORINAL® sert à soulager les céphalées de tension.

Les effets de ce médicament :

FIORINAL® contient de l'acide acétylsalicylique (AAS; aussi appelé *aspirine*), de la caféine et du butalbital. L'AAS soulage la douleur, la fièvre et l'inflammation. La caféine est un stimulant léger susceptible d'intensifier les effets analgésiques. Le butalbital est un sédatif qui produit un effet relaxant. Ensemble, ces trois ingrédients soulagent les céphalées de tension.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous NE DEVEZ PAS prendre FIORINAL® si vous:

- avez déjà eu une réaction allergique à l'AAS, à la caféine, au butalbital ou à n'importe quel autre ingrédient de FIORINAL® (voir la section **Les ingrédients non médicinaux sont**);
- êtes atteint d'hémophilie, d'hypoprothrombinémie, de la maladie de von Willebrand, de thrombocytopénie, de thrombasthénie ou d'un autre dysfonctionnement plaquettaire héréditaire mal défini qui vous prédispose aux saignements, ou encore si vous présentez une carence sévère en vitamine K et de graves lésions hépatiques;
- avez des polypes nasaux ou encore une réaction allergique ou une réactivité bronchospastique à l'AAS ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- avez un ulcère d'estomac ou d'autres lésions graves de l'estomac ou de l'intestin;
- êtes atteint d'une maladie appelée *porphyrie*;

- avez déjà fait une consommation abusive ou pris une surdose d'alcool, de somnifères, d'analgésiques, de médicaments vendus sur ordonnance ou de substances illicites;
- êtes enceinte, sur le point d'accoucher ou allaitez.

Les ingrédients médicinaux sont :

AAS (acide acétylsalicylique), caféine et butalbital.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les gélules FIORINAL® contiennent les ingrédients non médicinaux suivants: acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline et talc.

Les formes posologiques sont :

Les gélules FIORINAL® contiennent 330 mg d'AAS, 40 mg de caféine et 50 mg de butalbital.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Gardez FIORINAL® hors de la portée des enfants. N'en donnez à personne; un mauvais usage de FIORINAL® peut avoir de graves conséquences sur le plan médical.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser FIORINAL® si vous:

- êtes allergique à l'AAS, parce que vous pourriez être victime d'un choc anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves;
- avez des polypes nasaux ou souffrez d'asthme;
- avez déjà eu un ulcère d'estomac, des lésions gastriques ou intestinales ou d'autres problèmes graves touchant l'estomac;
- avez des antécédents de saignements;
- prévoyez être opéré;
- souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins;
- présentez un trouble de la coagulation ou prenez des anticoagulants;
- avez récemment subi une blessure à la tête ou connu une augmentation de la pression dans votre cerveau;
- avez un trouble de la glande thyroïde;
- avez un rétrécissement de l'urètre à la suite d'une lésion ou d'une maladie;
- souffrez de la maladie d'Addison;
- avez une hypertrophie de la prostate;
- souffrez d'ostéoporose ou avez des os faibles et fragiles;
- êtes allergique à certains médicaments, aliments, colorants ou agents de conservation;
- avez la grippe ou la varicelle;
- êtes enceinte, sujette à le devenir, sur le point d'accoucher ou allaitez.

FIORINAL® est un médicament contrôlé. Le butalbital provoque l'accoutumance, ou, autrement dit, une tolérance et une dépendance mentale et physique, et peut donner lieu à un abus. Certains patients, en particulier ceux qui ont fait une consommation abusive de médicaments par le passé, courent un risque de surconsommation ou de toxicomanie plus élevé lorsqu'ils prennent un médicament contenant un barbiturique comme FIORINAL®. La dépendance physique peut donner naissance à des symptômes de sevrage lors de l'arrêt du traitement. L'emploi quotidien prolongé de FIORINAL® est à éviter parce qu'il peut engendrer non seulement une tolérance et une dépendance, mais aussi l'apparition de céphalées d'origine médicamenteuse (ou *céphalées de rebond*). Vous devriez prendre FIORINAL® conformément à la dose et à la durée prescrites.

Bien qu'il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie, toutes deux doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale et de discussions ouvertes avec votre médecin. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler avec votre médecin.

L'AAS peut accroître le risque d'apparition du syndrome de Reye, un trouble rare mais souvent mortel. La prudence est de mise si l'on administre un médicament contenant de l'AAS à de jeunes adultes qui ont de la fièvre ou encore la grippe ou la varicelle. FIORINAL® ne doit pas être administré aux enfants.

Avant de subir quelque examen médical que ce soit, dites à la personne responsable que vous prenez FIORINAL®, étant donné que l'AAS peut fausser les résultats de certaines analyses de sang et d'urine.

Conduite automobile et utilisation de machines

FIORINAL® peut affecter les facultés mentales et/ou les capacités physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches exigeant de la vigilance comme conduire une automobile ou faire fonctionner une machine. Si vous éprouvez de la somnolence ou des étourdissements, évitez pareilles tâches. Évitez aussi l'alcool, qui pourrait accentuer la somnolence et les étourdissements.

Grossesse, travail et allaitement

Comme il peut causer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né, FIORINAL® n'est pas recommandé durant la grossesse. La prise de FIORINAL® à l'approche de l'accouchement peut prolonger la durée de ce dernier ou produire des saignements chez la mère ou le nouveau-né.

FIORINAL® passe dans le lait maternel et pourrait avoir des effets nocifs sur l'enfant allaité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pendant votre traitement par FIORINAL®, veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament d'ordonnance, un médicament en vente libre, des vitamines ou des produits naturels.

Avant de prendre tout autre médicament avec FIORINAL®, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez informer votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants:

- alcool et autres déprimeurs du SNC (p. ex., somnifères, relaxants musculaires, analgésiques, médicaments contre les allergies [antihistaminiques], médicaments utilisés pour traiter l'anxiété, les crises de panique ou les crises d'épilepsie);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO; p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline);
- corticostéroïdes;
- insuline et/ou médicaments oraux (pris par la bouche) pour traiter le diabète;
- anticoagulants (p. ex., warfarine);
- immunosuppresseurs (p. ex., 6-mercaptopurine et méthotrexate);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) contre la douleur tels l'ibuprofène et le naproxen;
- tranquillisants (p. ex., chlordiazépoxyde);
- médicaments utilisés pour traiter la goutte (p. ex., probénécide et sulfinpyrazone);
- contraceptifs oraux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez FIORINAL® exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose habituelle :

FIORINAL® est offert en gélules à prendre oralement (par la bouche).

Adultes: 2 gélules pour commencer, suivies de 1 gélule toutes les 3 à 4 heures en cas de besoin; jusqu'à 6 gélules/jour. Ne prenez pas plus de 6 gélules par jour; respectez la posologie prescrite.

Surdose :

Un surdosage se traduit principalement par un affaiblissement de la respiration (respiration anormalement lente ou faible), des étourdissements, de la confusion ou une somnolence extrême. Si vous prenez une trop grande quantité de **FIORINAL®** par inadvertance, communiquez immédiatement avec votre médecin, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous directement au service des urgences le plus près en apportant les gélules restantes et le contenant avec vous, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de FIORINAL®, ne vous inquiétez pas : prenez votre dose dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, FIORINAL® peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires mentionnés ci-dessous ne se produisent pas tous nécessairement. Si ces effets sont incommodes ou ne disparaissent pas au cours du traitement, veuillez le signaler à votre médecin.

Les effets secondaires suivants peuvent se déclarer pendant le traitement :

- somnolence, sensation de vertige et/ou étourdissements;
- constipation;
- éruption cutanée;
- rétrécissement des pupilles;
- nausées, indigestion s'accompagnant de vomissements et/ou gaz;
- risque accru d'infection;
- battements de cœur rapides ou irréguliers;
- irritabilité;
- tremblements;
- manque de coordination;
- difficulté à penser;
- troubles de la mémoire et du jugement;
- manque d'attention;
- sautes d'humeur;
- grossissement des traits de personnalité.

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, informez-en votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Peu fréquents	Syndrome de Reye : éruption sur la paume des mains et la plante des pieds, vomissements importants, forte fièvre, faiblesse, confusion, maux de tête et respiration rapide menant à un état d'inconscience et à la mort			√
	Réactions allergiques : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler survenant après la prise du médicament			√
Fréquence inconnue	Réactions cutanées graves, y compris nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme et dermatite exfoliative : fièvre, démangeaisons, plaies cutanées			√
	Anémie : fatigue, difficulté à respirer, battements de cœur irréguliers ou pâleur	√		
	Ulcère d'estomac : brûlures d'estomac, douleur prolongée à l'estomac, perte d'appétit et perte de poids		√	
	Prolongation du temps de saignement	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et
Hépatite : perte d'appétit, urines foncées, coloration jaune des yeux et de la peau		√	
Sang dans les selles		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de FIORINAL[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez FIORINAL[®] à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ni ceux dont vous n'avez plus besoin.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701 E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.aralez.com> ou en communiquant avec le promoteur, Aralez Pharmaceuticals Canada Inc., au : 1-866-391-4503.

Ce dépliant a été rédigé par :
Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 17 mai 2018

Fiorinal[®] est une marque déposée de Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.