

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIRDALUD 2 mg compresse
 SIRDALUD 4 mg compresse
 SIRDALUD 6 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sirdalud 2 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

tizanidina cloridrato..... 2,29 mg

pari a 2,00 mg di tizanidina base

Eccipienti con effetti noti: lattosio anidro 80 mg

Sirdalud 4 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

tizanidina cloridrato..... 4,58 mg

pari a 4,00 mg di tizanidina base

Eccipienti con effetti noti: lattosio anidro 110 mg

Sirdalud 6 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

tizanidina cloridrato..... 6,86 mg

pari a 6,00 mg di tizanidina base

Eccipienti con effetti noti: lattosio anidro 80 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spasmi muscolari dolorosi:

- associati a disturbi statici e funzionali della colonna vertebrale (sindromi artrosiche cervicali e lombari, torcicollo, lombalgie, ecc.);
- conseguenti ad interventi chirurgici (ernia del disco, artrosi dell'anca, ecc.).

Spasticità conseguente a disturbi neurologici:

es. sclerosi multipla, mielopatia cronica, malattie degenerative del midollo spinale, incidenti vascolari cerebrali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sirdalud presenta uno stretto indice terapeutico ed un'alta variabilità tra pazienti delle concentrazioni plasmatiche di tizanidina che rende necessari importanti aggiustamenti di dose per provvedere alle necessità del paziente.

Una bassa dose iniziale può minimizzare il rischio di effetti indesiderati. La dose deve essere aumentata con attenzione secondo la necessità del singolo paziente.

Spasmi muscolari dolorosi

La dose usuale è da 2 a 4 mg due-tre volte al dì. Nei casi gravi si consiglia la somministrazione supplementare di 1 compressa da 2 o 4 mg preferibilmente prima di coricarsi per minimizzare la sedazione.

Spasticità conseguente a disturbi neurologici

Il dosaggio deve essere aggiustato alle necessità individuali del paziente. La dose iniziale non deve superare i 6 mg giornalieri suddivisi in tre somministrazioni. Aumentare poi gradualmente di 2-4 mg ogni tre-sei giorni.

Nella maggior parte dei pazienti la risposta terapeutica ottimale viene generalmente raggiunta con una dose di

12-24 mg suddivisi in 3 o 4 somministrazioni giornaliere.

Si raccomanda di non superare la dose massima giornaliera di 36 mg.

Nel corso del trattamento si consiglia di accertare se sia possibile effettuare una riduzione del dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'esperienza in pazienti di età inferiore ai 18 anni è limitata e pertanto non si consiglia la somministrazione di Sirdalud in questa popolazione.

Anziani

L'esperienza con l'uso di Sirdalud negli anziani è limitata. Pertanto si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa e di incrementare la dose in modo graduale in funzione della tollerabilità e dell'efficacia.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina <25 ml/min) si raccomanda di iniziare il trattamento con 2 mg una volta al giorno. L'aumento della dose deve essere graduale in funzione della tollerabilità e dell'efficacia. Se è necessario aumentare l'effetto terapeutico, è raccomandabile aumentare in primo luogo la dose singola giornaliera prima di aumentare la frequenza della somministrazione (vedere 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

L'uso di Sirdalud in pazienti con grave compromissione epatica è controindicato (vedere 4.3).

Sebbene Sirdalud sia metabolizzato ampiamente nel fegato i dati disponibili in questa popolazione sono limitati (vedere 5.2). Il suo uso è stato associato ad anomalie reversibili nei test di funzionalità epatica (vedere 4.4 e 4.8). Sirdalud deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata e qualsiasi trattamento deve iniziare con la dose più bassa. In seguito gli incrementi di dose devono essere fatti con cautela e secondo la tollerabilità del paziente.

Interruzione del trattamento

Se il trattamento con Sirdalud deve essere interrotto, il dosaggio deve essere diminuito lentamente in particolare nei pazienti trattati con alte dosi per un periodo di tempo più lungo, per evitare o minimizzare il rischio di ipertensione di rimbalzo e di tachicardia (vedere 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Grave compromissione della funzionalità epatica (vedere 5.2).

L'uso concomitante di tizanidina con forti inibitori del citocromo P₁A₂ come fluvoxamina o ciprofloxacina è controindicato (vedere 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inibitori dei citocromi P

L'uso concomitante di Sirdalud con inibitori moderati del citocromo P₁A₂ non è raccomandato (vedere 4.5).

Si deve prestare attenzione quando Sirdalud è somministrato con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (vedere 4.5).

Ipotensione

Durante il trattamento con Sirdalud e come conseguenza dell'interazione con gli inibitori del citocromo P₁A₂ e/o con farmaci antiipertensivi, può insorgere ipotensione (vedere 4.8 e 4.5).

Sono state segnalate anche manifestazioni gravi di ipotensione con perdita di coscienza e collasso circolatorio.

Sindrome da interruzione

Dopo interruzione improvvisa di Sirdalud, nel caso sia stato utilizzato cronicamente, e/o ad alte dosi giornaliere, e/o in concomitanza a farmaci antiipertensivi, sono stati osservati ipertensione di rimbalzo e tachicardia. In casi estremi l'ipertensione di rimbalzo potrebbe sfociare in accidente cerebrovascolare (vedere 4.5 e 4.8). Sirdalud non deve essere interrotto bruscamente ma in modo graduale (vedere 4.2 e 4.8).

Compromissione della funzione epatica

Sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica in associazione al trattamento con tizanidina, anche se raramente questi episodi si sono verificati a dosi fino a 12 mg/die. Pertanto, nel caso di pazienti in terapia con dosaggi uguali o superiori ai 12 mg/die o nel caso di pazienti che presentino sintomi clinici di disfunzione epatica (quali nausea di origine sconosciuta, anoressia, astenia), si raccomanda di effettuare i tests di valutazione della funzionalità epatica mensilmente per i primi 4 mesi di terapia. Il trattamento con Sirdalud deve essere interrotto se i livelli serici di SGPT o SGOT risultano costantemente triplicati rispetto al limite superiore del range di normalità.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina <25 ml/min) l'esposizione sistemica alla tizanidina può aumentare fino a 6 volte rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Pertanto si raccomanda di iniziare la terapia con 2 mg una volta al giorno (vedere 4.2 e 5.2).

Insufficienza cardiocircolatoria e coronarica

Si consiglia cautela in pazienti con insufficienza cardiocircolatoria e insufficienza coronarica. Qualora si instauri in questi pazienti un trattamento con Sirdalud sarà opportuno effettuare, ad intervalli regolari, i normali esami diagnostici di laboratorio unitamente ad un regolare controllo elettrocardiografico.

In tali pazienti, comunque, il dosaggio del farmaco deve essere adeguatamente aggiustato.

Reazioni di ipersensibilità

In associazione al trattamento con tizanidina sono state riportate reazioni di ipersensibilità che comprendono anafilassi, angioedema, dermatite, eruzione cutanea, orticaria, prurito ed eritema. Si raccomanda un'attenta sorveglianza del paziente per uno-due giorni dopo la somministrazione della prima dose. Se si osserva anafilassi o angioedema con shock anafilattico o difficoltà di respiro, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Sirdalud e iniziare un adeguato trattamento medico.

Sirdalud contiene lattosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'uso concomitante di medicinali noti per l'inibizione dell'attività del citocromo P₁A₂ può aumentare i livelli plasmatici di tizanidina (vedere 5.2). L'aumento dei livelli plasmatici di tizanidina può portare a sintomi da sovradosaggio come prolungamento del QT(c) (vedere 4.9).

La somministrazione concomitante di medicinali noti per indurre l'attività del CYP₁A₂ può diminuire i livelli plasmatici di tizanidina (vedere 5.2). La diminuzione dei livelli plasmatici di tizanidina può ridurre l'effetto terapeutico di Sirdalud.

Interazioni osservate che determinano una controindicazione

L'uso concomitante di Sirdalud con fluvoxamina o ciprofloxacina, entrambi inibitori per l'uomo del citocromo P450 ₁A₂, è controindicato (vedere 4.3). L'uso concomitante di Sirdalud con fluvoxamina e ciprofloxacina determina un incremento dell'AUC di tizanidina di 33 volte da parte di fluvoxamina e di 10 volte da parte di ciprofloxacina. Ciò può causare ipotensione clinicamente importante e prolungata, sonnolenza, vertigini e riduzione dell'abilità psicomotoria (vedere 4.4).

Interazioni osservate per cui l'uso concomitante non è raccomandato

Non è raccomandato l'uso concomitante di Sirdalud con altri inibitori del citocromo P₁A₂ come alcuni antiaritmici (amiodarone, mexiletina, propafenone), cimetidina, alcuni fluorochinoloni (enoxacina, pefloxacina, norfloxacina), rofecoxib, contraccettivi orali e ticlopidina (vedere 4.4).

Non è raccomandato l'uso concomitante di tizanidina (ad alte dosi) e altri medicinali che possono causare un prolungamento del QT(c) (inclusi ma non limitati a cisapride, amitriptilina e azitromicina) (vedere 4.4).

Interazioni osservate da tenere in considerazione

Antiipertensivi

L'uso concomitante di Sirdalud con antiipertensivi, inclusi i diuretici, può dare occasionalmente ipotensione (vedere 4.4) e bradicardia. In alcuni pazienti, dopo brusca interruzione di Sirdalud, quando somministrato con farmaci antiipertensivi, sono stati osservati ipertensione di rimbalzo e tachicardia. In casi estremi l'ipertensione di rimbalzo potrebbe sfociare in accidente cerebrovascolare (vedere 4.4 e 4.8).

Rifampicina

La somministrazione concomitante di Sirdalud e rifampicina determina una diminuzione del 50% delle concentrazioni di tizanidina. Pertanto durante il trattamento con rifampicina l'effetto terapeutico di Sirdalud può essere ridotto, effetto che in alcuni pazienti può essere di significato clinico. Deve essere evitata la somministrazione concomitante a lungo termine e, nel caso sia presa in considerazione, può essere necessario un attento aggiustamento della dose (aumento).

Fumo di sigaretta

La somministrazione di Sirdalud in fumatori maschi (>10 sigarette al giorno) determina una diminuzione del 30% circa dell'esposizione sistemica alla tizanidina. La terapia a lungo termine con Sirdalud in forti fumatori maschi

può richiedere dosi maggiori rispetto alle dosi medie.

Alcool

Durante la terapia con Sirdalud, il consumo di alcool deve essere ridotto al minimo o evitato in quanto può aumentare potenziali eventi avversi (ad es. sedazione e ipotensione). Sirdalud può aumentare l'effetto depressivo dell'alcool sul sistema nervoso centrale.

Interazioni previste da tenere in considerazione

Anche i sedativi, gli ipnotici (ad es. benzodiazepine o baclofene) e altri medicinali come gli antistaminici possono aumentare l'azione sedativa di tizanidina.

Sirdalud deve essere evitato quando si sta usando un altro agonista alfa-2 adrenergico (come la clonidina) a causa del potenziale effetto ipotensivo additivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione condotti in ratti e conigli non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nelle femmine di ratto a dosi pari a 10 e 30 mg/kg/die si è osservato un prolungamento della durata della gravidanza. Si è osservato un aumento della mortalità pre- e post-natali e si è verificato ritardo nello sviluppo del feto. A queste dosi le madri mostravano marcati segni di rilassamento muscolare e sedazione. In base alla superficie corporea, queste dosi sono risultate pari a 2,2 e 6,7 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (0,72 mg/kg/die).

Le donne potenzialmente fertili devono essere avvisate che gli studi condotti sull'animale hanno evidenziato che Sirdalud ha effetti nocivi sullo sviluppo del feto. Si raccomanda alle donne potenzialmente fertili e sessualmente attive di utilizzare un efficace metodo contraccettivo (metodo che risulti in meno del 1% di frequenza di gravidanze) durante il trattamento con Sirdalud e per un giorno dopo l'interruzione del trattamento.

Si raccomanda alle donne potenzialmente fertili e sessualmente attive di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Sirdalud.

Poichè non sono stati effettuati studi controllati in donne gravide, la tizanidina non deve essere somministrata durante la gravidanza se non nei casi in cui il beneficio è chiaramente superiore al rischio potenziale.

Allattamento

Nel ratto solo piccole quantità di tizanidina vengono escrete nel latte. Poichè non sono disponibili dati nell'uomo, Sirdalud non deve essere somministrato a donne che allattano.

Fertilità

Non è stata osservata compromissione della fertilità in ratti maschi alla dose di 10 mg/kg/die e in ratti femmine alla dose di 3 mg/kg/die. La fertilità è risultata ridotta in ratti maschi trattati con 30 mg/kg/die e in ratti femmine trattati con 10 mg/kg/die. In base alla superficie corporea, queste dosi sono risultate pari a 6,7 e 2,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (0,72 mg/kg/die). A queste dosi sono stati osservati effetti sul comportamento materno e segni clinici inclusi marcata sedazione, perdita di peso e atassia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che sperimentano sonnolenza, capogiri o qualsiasi segno o sintomo di ipotensione devono astenersi dall'effettuare attività che richiedono un alto grado di vigilanza, come guidare o usare macchinari.

Il fenomeno può aggravarsi quando il farmaco venga assunto in associazione ad alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco da studi clinici (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono elencate sulla base della frequenza, riportando per prima la più frequente. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre per ciascuna reazione avversa è indicata anche la corrispondente frequenza usando la convenzione CIOMS III: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 - Reazioni avverse al farmaco

Disturbi psichiatrici

Comune Insomnia, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Molto comune Sonnolenza, capogiri

Patologie cardiache

Non comune Bradicardia

Patologie vascolari

Comune Ipotensione

Patologie gastrointestinali

Molto comune Disturbi gastrointestinali, secchezza della bocca

Comune Nausea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune Debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune Affaticamento

Esami diagnostici

Comune Calo della pressione sanguigna, aumento delle transaminasi

A basse dosi, come quelle raccomandate per la risoluzione degli spasmi muscolari dolorosi, sonnolenza, fatica, capogiri, secchezza delle fauci, calo della pressione sanguigna, nausea, disturbi gastrointestinali ed aumento delle transaminasi sono stati riportati come di media entità e transitori.

A dosi più alte, raccomandate per il trattamento della spasticità, gli effetti indesiderati riportati a basse dosi sono più frequenti e più pronunciati, ma raramente gravi al punto da richiedere l'interruzione del trattamento. Nel caso in cui aumentati valori delle transaminasi non si riportino alla norma entro 4-6 settimane sarà opportuno sospendere il trattamento con Sirdalud.

Inoltre, possono presentarsi i seguenti effetti indesiderati: ipotensione, bradicardia, debolezza muscolare, insomnia, disturbi del sonno, allucinazioni, epatiti.

Reazioni avverse al farmaco dopo la commercializzazione (frequenza non nota)

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riportate durante la fase di commercializzazione di Sirdalud e si riferiscono a segnalazioni spontanee e ai casi descritti in letteratura. Poiché queste reazioni sono state riportate su base volontaria da una popolazione di dimensione incerta e sono soggette a fattori confondenti, non è possibile valutarne la frequenza in modo realistico (che pertanto è riportata come non nota). Le reazioni avverse al farmaco sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA.

Disturbi psichiatrici: Allucinazioni, stato confusionale

Patologie del sistema nervoso: Vertigini, disartria

Patologie vascolari: Sincope

Patologie gastrointestinali: Dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Eruzione cutanea, eritema, prurito, dermatite.

Disturbi del sistema immunitario: Reazioni di ipersensibilità che comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.

Patologie dell'occhio: Visione confusa

Patologie epatobiliari: Epatite, insufficienza epatica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Astenia, sindrome da interruzione

Sindrome da interruzione

Dopo interruzione improvvisa di Sirdalud, sono stati osservati ipertensione di rimbalzo e tachicardia. In casi estremi l'ipertensione di rimbalzo potrebbe sfociare in accidente cerebrovascolare (vedere 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Nei pochi casi di sovradosaggio segnalati, la guarigione si è verificata senza conseguenze significative, incluso il

caso di un paziente che aveva ingerito 400 mg di Sirdalud.

Sintomi

Nausea, vomito, ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT(c), capogiri, miosi, disturbi respiratori, coma, agitazione, sonnolenza.

Trattamento

Si raccomanda di favorire l'eliminazione del farmaco ingerito tramite somministrazioni ripetute di alte dosi di carbone attivo. La diuresi forzata è indicata per accelerare l'eliminazione del farmaco. Gli ulteriori trattamenti devono essere sintomatici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassante ad azione centrale, codice ATC: M03BX02.

Meccanismo d'azione

La tizanidina è un miorilassante ad azione centrale. Il sito d'azione principale è il midollo spinale dove, tramite la stimolazione dei recettori presinaptici alfa₂, sembra esercitare un effetto inibitorio sul rilascio degli aminoacidi eccitatori che stimolano i recettori del N-metil-D-aspartato (NMDA). Viene così inibita la trasmissione del segnale polisinpatico a livello dell'interneurone spinale, responsabile dell'eccessivo tono muscolare, con riduzione del tono muscolare. Oltre alle proprietà miorilassanti, la tizanidina esercita anche un moderato effetto analgesico centrale.

Effetti farmacodinamici

Sirdalud è efficace sia nelle forme di spasticità muscolare acuta (spasmi muscolari dolorosi a varia eziologia) sia nella spasticità muscolare cronica di origine spinale e cerebrale. Il farmaco riduce la resistenza ai movimenti passivi, allevia gli spasmi e il clono e può migliorare la forza volontaria.

L'attività antispastica (misurata mediante il punteggio di Ashworth e il test del pendolo) e gli effetti avversi (battito cardiaco e pressione arteriosa) di Sirdalud sono correlati alla concentrazione plasmatica della tizanidina.

Studi clinici

Non sono disponibili dati clinici recenti sulle indicazioni approvate di Sirdalud.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La tizanidina è assorbita rapidamente e in modo quasi completo: la massima concentrazione plasmatica è raggiunta entro 1 ora circa dalla somministrazione orale. La biodisponibilità media assoluta della compressa è circa del 34% (CV 38%) a causa del marcato metabolismo di primo passaggio. La concentrazione plasmatica massima media (C_{max}) di tizanidina è 12,3 ng/ml (CV 10%) e 15,6 ng/ml (CV13%) rispettivamente dopo somministrazione singola e ripetuta di dosi da 4 mg.

La contemporanea assunzione di cibo non influenza in modo rilevante il profilo farmacocinetico della tizanidina (somministrata come compresse da 4 mg). Sebbene il valore di C_{max} sia di circa 1/3 superiore dopo la somministrazione della compressa in condizioni di stomaco pieno, non si ritiene abbia rilevanza clinica, così come non è significativo l'effetto sull'entità di assorbimento (AUC).

Distribuzione

Dopo somministrazione e.v. il volume di distribuzione medio allo stato stazionario (steady-state) è risultato 2,6 l/kg (CV 21%). Il legame alle proteine plasmatiche è pari al 30%.

Biotrasformazione

Il farmaco è metabolizzato rapidamente e in larga misura (95% circa) a livello epatico. Tizanidina, in vitro, risulta principalmente metabolizzata dal citocromo P450 _{1A2}. I metaboliti sembrano essere praticamente inattivi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione della tizanidina dalla circolazione sistemica è di 2-4 ore. L'escrezione avviene principalmente per via renale (circa il 70% della dose) sottoforma di metaboliti. Il farmaco immodificato viene escreto solo in piccola quantità per via renale (circa il 4,5%).

Linearità

La tizanidina ha una farmacocinetica lineare nel range di dosi compresse tra 1 e 20 mg.

Caratteristiche in particolari popolazioni di pazienti

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 25 ml/min) i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime sono risultati doppi rispetto a quelli riscontrati nei volontari sani; l'emivita di eliminazione è risultata prolungata fino a circa 14 ore, con conseguente marcato aumento (circa 6 volte) del valore della AUC (vedere 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici in questa popolazione. Poiché la tizanidina è in larga misura metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP_{1A2}, la compromissione epatica può aumentarne l'esposizione sistemica. Sirdalud è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere 4.3).

Anziani

I dati farmacocinetici in questa popolazione sono limitati.

Sesso ed etnia

Il sesso non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della tizanidina. Non è stato studiato l'impatto della sensibilità etnica e della razza sulla farmacocinetica della tizanidina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo alle dosi terapeutiche raccomandate sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenesi e potenziale cancerogeno.

Tossicità acuta

La tizanidina ha dimostrato bassa tossicità acuta. Sono stati riscontrati segni di sovradosaggio, riconducibili all'effetto farmacologico del farmaco.

Tossicità a dosi ripetute

In uno studio di tossicità di 13 settimane condotto nel ratto, sono state somministrate con la dieta dosi giornaliere di 1,7 - 8 - 40 mg/kg. I maggiori effetti riscontrati sono risultati correlati alla stimolazione del Sistema Nervoso Centrale (es. eccitazione motoria, aggressività, tremori e convulsioni) e si sono verificati principalmente alle dosi più elevate.

In due studi condotti nel cane della durata di 13 e 52 settimane, sono state somministrate rispettivamente dosi giornaliere di 0,3 - 1 - 3 mg/kg (in capsule) e di 0,15 - 0,45 - 1,5 mg/kg. Le alterazioni elettrocardiografiche e gli effetti a carico del Sistema Nervoso Centrale, osservati a dosi ≥ 1 mg/kg, rappresentano esagerati effetti farmacologici. L'aumento transitorio delle SGPT, osservato a dosi giornaliere ≥ 1 mg/kg, non è risultato correlato ad alterazioni istopatologiche: tale aumento indica tuttavia che il fegato è un potenziale organo bersaglio.

Mutagenesi

Tests in vitro, in vivo e di citogenesi non hanno evidenziato alcun potenziale effetto mutageno della tizanidina.

Carcinogenesi

Gli studi di tossicità condotti nel ratto e nel topo, a cui sono state somministrate con la dieta rispettivamente dosi giornaliere fino a 9 e 16 mg/kg, non hanno evidenziato alcun potenziale effetto carcinogenico della tizanidina.

Tossicità riproduttiva

Studi sulla riproduzione condotti nel ratto alla dose di 3 mg/kg/die e nel coniglio alla dose di 30 mg/kg/die non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nelle femmine di ratto alle dosi di 10 e 30 mg/kg/die si è osservato un prolungamento della durata della gravidanza. Si è osservato un aumento della mortalità pre- e post-natali e si è verificato ritardo nello sviluppo del feto. A queste dosi le madri mostravano marcati segni di rilassamento muscolare e sedazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, acido stearico, cellulosa microcristallina, lattosio anidro.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio litografato contenente blister di PVC/PE/PVDC/alluminio da:

Sirdalud 2 mg compresse	20 compresse da 2 mg
Sirdalud 4 mg compresse	30 compresse da 4 mg
Sirdalud 6 mg compresse	30 compresse da 6 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
21040 Origgio VA
Italia

Concessionario per la vendita

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Parma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sirdalud 2 mg compresse – 20 compresse	A.I.C. n. 025852068
Sirdalud 4 mg compresse – 30 compresse	A.I.C. n. 025852029
Sirdalud 6 mg compresse – 30 compresse	A.I.C. n. 025852031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 giugno 1993

Data del rinnovo più recente: 1 luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO