

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tizanidina Dr. Reddy's 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di tizanidina (come tizanidina cloridrato)

Eccipienti: lattosio in forma di lattosio anidro, 47,21 mg per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianco-biancastre, ovali, piatte, con bordo smussato, con inciso "R179" su di un lato e divise in due da un'incisione sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento di spasticità a seguito di sclerosi multipla lesioni o malattie del midollo spinale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

L'effetto della Tizanidina sulla spasticità è massima entro 2 – 3 ore dalla somministrazione ed ha una durata d'azione relativamente breve. Pertanto tempi e frequenza di somministrazione devono essere adeguati al singolo paziente e la tizanidina deve essere somministrata in dosi suddivise fino a 3 – 4 volte al giorno a seconda delle necessità del paziente. E' necessaria un'attenta titolazione in quanto vi è una notevole variabilità di tra i singoli pazienti. Si deve prestare attenzione a non superare la dose che produce l'effetto terapeutico desiderato.

Abitualmente si inizia con una dose singola di 2 mg aumentandola di 2 mg alla volta ad intervalli non inferiori alla mezza settimana. Si deve prestare attenzione a non superare la dose minima che produce l'effetto terapeutico desiderato.

Le dosi singole di tizanidina non devono superare i 12 mg. La dose totale giornaliera non deve superare i 36 mg, anche se di solito non è necessario superare 24 mg/die. Effetti farmacologici secondari (vedere paragrafo 4.8) possono comparire a dosi terapeutiche ma possono essere minimizzati con una titolazione lenta, in modo tale da non rappresentare un fattore limitante per la maggior parte dei pazienti.

Anziani

L'esperienza negli anziani è limitata e l'uso di Tizanidina non è raccomandato, a meno che il beneficio del trattamento superi chiaramente il rischio. I dati di farmacocinetica suggeriscono che la clearance renale negli anziani in alcuni casi può diminuire significativamente. Pertanto si raccomanda cautela nell'uso di Tizanidina negli anziani.

Bambini

L'esperienza con Tizanidina in pazienti sotto i 18 anni di età è limitata. L'uso di Tizanidina non è raccomandato nei bambini.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min) il trattamento deve iniziare con 2 mg una volta al giorno con una titolazione lenta per il raggiungimento della dose efficace. Gli aumenti di dosaggio non devono superare i 2 mg, a seconda della tollerabilità ed efficacia. Si consiglia di aumentare lentamente la singola dose giornaliera prima di aumentare la frequenza delle somministrazioni. In questi pazienti la funzionalità renale deve essere adeguatamente monitorata.

Pazienti con compromissione epatica

Tizanidina è controindicata nei pazienti con compromissione significativa della funzionalità epatica.

Interruzione della terapia

Se si rende necessario sospendere la terapia, particolarmente in pazienti trattati con alte dosi e per lunghi periodi, la dose deve essere ridotta lentamente (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla tizanidina o a uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di tizanidina in pazienti con compromissione significativa della funzionalità epatica è controindicata, perché tizanidina viene largamente metabolizzata nel fegato.

L'uso concomitante di tizanidina con potenti inibitori del CYP1A2 come fluvoxamina o ciprofloxacina, è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inibitori del Citocromo P450 (CYP)

L'uso concomitante di tizanidina con inibitori del CYP1A2 non è raccomandato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Patologie cardiovascolari, epatiche e renali

Si richiede cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari e malattia coronarica. Durante il trattamento con tizanidina si raccomanda un regolare monitoraggio dei parametri clinici di laboratorio e dell'ECG.

Uso nella compromissione renale

Pazienti con compromissione renale possono richiedere dosi più basse e pertanto si deve usare cautela quando si usa tizanidina in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

Durante il trattamento con tizanidina si può avere ipotensione (vedere paragrafo 4.8) e anche come risultato di interazione con gli inibitori del CYP1A2 e/o con farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Sono state osservate gravi manifestazioni di ipotensione quali perdita di coscienza e collasso cardiocircolatorio.

Sindrome da astinenza

Iperensione di rimbalzo e tachicardia sono state osservate dopo la sospensione improvvisa del trattamento con tizanidina, nei casi in cui sia stata usata in maniera cronica, e/o a dosaggi giornalieri elevati e/o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi. In casi estremi, l'iperensione di rimbalzo può condurre a problemi cerebrovascolari. La tizanidina non deve essere sospesa all'improvviso, ma piuttosto gradualmente (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Patologie epatiche

Poiché sono state riportate disfunzioni epatiche in associazione con Tizanidina, ma raramente a dosi giornaliere fino a 12 mg, i test di funzionalità epatica devono essere monitorati mensilmente per i primi 4 mesi di trattamento nei pazienti che assumono dosi di 12 mg o maggiori e nei pazienti che presentano sintomi clinici che suggeriscono una disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, anoressia o stanchezza. Il trattamento con tizanidina deve essere sospeso se i livelli sierici di transaminasi sierica glutammico-piruvica (SGPT) e/o transaminasi sierica glutammico-ossalacetica (SGOT) sono, in modo persistente, superiori a 3 volte il limite superiore del valore normale. Tizanidina deve essere sospesa in pazienti con sintomi compatibili con un'epatite o quando si verifica un ittero.

Insufficienza renale

Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale deve seguire l'aggiustamento del dosaggio indicato nel paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale contiene lattosio anidro. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La cosomministrazione di farmaci noti per inibire l'attività del CYP1A2 può aumentare i livelli plasmatici di tizanidina.

L'uso concomitante di tizanidina con inibitori del CYP1A2 nell'uomo, come fluvoxamina o ciprofloxacina, è controindicato. L'uso concomitante di tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacina ha portato ad un aumento rispettivamente di 33 volte e 10 volte dell'AUC della tizanidina (vedere paragrafo 4.3). Un'ipotensione clinicamente significativa e prolungata può

causare sonnolenza, capogiri e diminuzione della performance psicomotoria (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di tizanidina con altri inibitori del CYP1A2 come alcuni antiaritmici (amiodarone, mexiletina, propafenone), cimetidina, alcuni fluorochinoloni (enoxacina, norfloxacina, pefloxacina), rofecoxib, contraccettivi orali e ticlopidina, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento dei livelli plasmatici di tizanidina può comportare sintomi da sovradosaggio, come il prolungamento del QT(c) (vedere anche paragrafo 4.9). L'uso concomitante di tizanidina (a dosi elevate) con altri prodotti che possono prolungare il QT (c) non è raccomandato.

L'uso concomitante di tizanidina e di antiipertensivi, inclusi i diuretici, a volte può causare ipotensione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) e bradicardia.

Si deve usare cautela anche quando tizanidina viene usata con sostanze che bloccano i beta-adrenocettori o la digossina, poiché l'associazione può potenziare l'ipotensione o la bradicardia.

Dopo sospensione improvvisa del trattamento con tizanidina, in alcuni pazienti sono state osservate ipertensione di rimbalzo e tachicardia, nei casi in cui sia stata usata in associazione ad farmaci antiipertensivi. In casi estremi, l'ipertensione di rimbalzo può portare ad accidenti cerebrovascolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I dati di farmacocinetica a seguito di dosi singole e multiple di tizanidina hanno suggerito che la clearance di tizanidina si riduca di circa il 50% in donne che assumevano contemporaneamente contraccettivi. Sebbene non sia stato condotto alcun studio specifico di farmacocinetica per investigare una potenziale interazione tra contraccettivi orali e tizanidina, la possibilità che si verifichino una risposta clinica e/o effetti avversi a basse dosi di tizanidina non deve essere tenuta presente quando si prescrive tizanidina ad una paziente che assume contraccettivi. Negli studi clinici non sono state riportate interazioni clinicamente significative.

Alcool o sedativi possono aumentare l'azione sedativa di tizanidina.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi sugli animali indicano un aumento di mortalità pre e peri-natale a dosi tossiche per la madre.

Poiché non vi sono stati studi controllati sulle donne in gravidanza, non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che i benefici superino chiaramente i rischi.

Allattamento

Sebbene la tizanidina sia escreta solo in piccola quantità nel latte animale, non deve essere assunta da donne che allattano al seno.

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

I pazienti che presentano sonnolenza, capogiri o qualunque altro segno di ipotensione, devono astenersi da attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, come guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti avversi sono classificati qui di seguito per sistemi e organi secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($>1/10$), comune ($>1/100$ e $\leq 1/10$), non comune ($>1/1000$ e $\leq 1/100$), raro ($>1/10.000$ e $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiache

Comune: bradicardia, tachicardia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Non nota: e' stato segnalato un prolungamento del tratto QT in sorveglianza post-marketing (vedere paragrafo 4.9).

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza **, capogiri **

Raro: disturbi del sonno, insonnia

Non nota: cefalea, atassia

Patologie dell'occhio

Non nota: disturbi dell'accomodazione

Patologie gastrointestinali

Comune: secchezza delle fauci **,

Raro: nausea **, disturbi gastrointestinali **

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni allergiche (ad es. prurito ed eruzione cutanea)

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Raro: debolezza muscolare

Patologie vascolari

Comune: ipotensione**, ipertensione di rimbalzo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento**,

Non noto: mancanza di appetito

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite, insufficienza epatica

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni*, insonnia, disturbi del sonno

Non nota: disturbi d'ansia

* Le allucinazioni sono auto-limitanti, senza evidenza di psicosi e si sono verificate invariabilmente in pazienti che assumevano contemporanea mente sostanze potenzialmente allucinogene, ad es. antidepressivi.

** Con un aumento graduale del dosaggio di tizanidina, questi effetti di solito non sono abbastanza gravi da richiedere la sospensione del trattamento.

A dosi basse, quali quelle raccomandate per la risoluzione dei sintomi da spasmi muscolari dolorosi, sono stati segnalati sonnolenza, affaticamento, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della pressione sanguigna, nausea, disturbi gastrointestinali e aumento delle transaminasi, generalmente come reazioni avverse lievi e transitorie.

Alle dosi più alte raccomandate per il trattamento della spasticità, le reazioni avverse riportate per le dosi basse, sono più frequenti e più rilevanti, ma raramente abbastanza gravi da richiedere la sospensione del trattamento.

Inoltre si possono manifestare le seguenti reazioni avverse: stati confusionali, ipotensione, bradicardia, debolezza muscolare, insonnia, disturbi del sonno, allucinazioni, epatite.

Sindrome d'astinenza

Ipotensione da rebound e tachicardia sono state osservate dopo la sospensione improvvisa di tizanidina, quando era stata usata cronicamente, e/o ad alti dosaggi giornalieri e/o in concomitanza con farmaci antipertensivi. In casi estremi, l'ipertensione rebound può portare ad accidenti cerebrovascolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.9. Sovradosaggio

Nei pochi casi di sovradosaggio da tizanidina segnalati, la guarigione è avvenuta senza problemi incluso il caso di un adulto, che aveva ingerito 400 mg di tizanidina.

Sintomi:

Nausea, vomito, ipotensione, prolungamento del tratto QT(c), capogiri, sonnolenza, miosi, irrequietezza, distress respiratorio, coma.

Trattamento

Sono indicate misure generali di supporto e deve essere fatto un tentativo di rimuovere la sostanza ingerita dal tubo gastrointestinale mediante lavanda gastrica o carbone attivo. Il paziente deve essere ben idratato. La diuresi forzata è prevista per accelerare l'eliminazione di tizanidina. Ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Classificazione farmacoterapeutica: agenti miorilassanti ad azione centrale

Codice ATC: M03BX02.

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Tizanidina agisce come agonista dei recettori alfa₂-adrenergici nel sistema nervoso centrale a livelli sopra-spinale e spinale. Questo effetto determina un'inibizione dell'attività polisinpatica riflessa. Tizanidina non ha effetto diretto su muscoli scheletrici, giunzione neuromuscolari o riflessi monosinaptici spinali.

Nell'uomo, tizanidina riduce il tono muscolare patologicamente aumentato, inclusa la resistenza ai movimenti passivi ed allevia gli spasmi ed i cloni.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Tizanidina viene assorbita rapidamente, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco in circa 1 ora. Tizanidina è legata alle proteine plasmatiche solo per il 30% ed in studi sugli animale ha mostrato di superare facilmente la barriera emato-encefalica. Benché tizanidina sia assorbita facilmente, il metabolismo di primo passaggio limita la biodisponibilità al 34% di una dose per via endovenosa. Tizanidina viene sottoposta ad un rapido ed ampio metabolismo epatico ed il quadro della biotrasformazione negli animali e nell'uomo è simile. I metaboliti vengono escreti principalmente per via renale (circa il 70% della dose somministrata) e risultano inattivi. L'escrezione renale del composto originale è di circa il 53% dopo una singola dose di 5 mg e del 66% dopo una somministrazione di 4 mg tre volte al giorno. L'emivita di eliminazione di tizanidina dal plasma è di 2- 4 ore.

L'ingestione concomitante di cibo non ha influenza sul profilo farmacocinetico delle compresse di tizanidina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Tizanidina possiede un basso livello di tossicità acuta. Segni di sovradosaggio sono stati osservati dopo dosi singole > 40 mg/kg negli animali e sono correlati all'azione farmacologica della sostanza.

Tossicità a dosi ripetute

Gli effetti tossici di tizanidina sono principalmente dovuti alla sua azione farmacologica. A dosi di 24 e 40 mg/kg/die in studi sub-cronici nei roditori, l'effetto alfa₂-agonista porta ad una stimolazione del sistema nervoso centrale, ad es. eccitazione motoria, aggressività, tremore e convulsioni.

Segni correlati a rilassamento muscolare mediato a livello centrale, ad es. sedazione ed atassia, sono stati osservati frequentemente ai livelli inferiori di dose negli studi di tossicità sub-cronica orale nei cani. Tali segni, correlati ad un'attività miotonolitica della sostanza, sono stati osservati a dosi di 1-4 mg/kg/die in uno studio di 13 settimane nel cane e di 1,4 mg/kg/die in uno studio di 52 settimane nel cane.

Prolungamento dell'intervallo QT e bradicardia sono stati osservati in studi di tossicità cronica nei cani a dosi di 1,0 mg/kg/die ed oltre.

Lievi aumenti delle transaminasi sieriche sono stati osservati in diversi studi di tossicità ai livelli di dose più alta. Questi non erano sempre associati ad alterazioni istopatologiche nel fegato.

Mutagenesi

Vari test *in vitro* ed *in vivo*, non hanno prodotto evidenza di un potenziale mutageno di tizanidina.

Carcinogenesi

Nessuna evidenza di carcinogenesi è stata dimostrata in due studi a lungo termine nel topo (78 settimane) e nel ratto (104 settimane) a livelli di dose fino a 9 mg/kg/die nel ratto e fino a 16

mg/kg/die nel topo. A questi livelli di dose, corrispondenti alla massima dose tollerata, sulla base della riduzione della velocità di sviluppo, non si sono osservate patologie neoplastiche o pre-neoplastiche attribuibili al trattamento.

Tossicità riproduttiva

In ratte e coniglie gravide a livelli di dose fino a 30 mg/kg/die di tizanidina, non sono comparse embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia dosi di 10 – 100 mg/kg/die in ratti erano tossiche a livello materno ed hanno causato un ritardo dello sviluppo dei feti come dimostrato dal ridotto peso dei feti e dal ritardo dell'ossificazione dello scheletro.

In ratti femmina, il trattamento prima dell'accoppiamento fino all'allattamento o durante l'ultima fase della gravidanza, fino allo svezzamento dei piccoli, sono comparsi un prolungamento del tempo di gestazione dose-dipendente (10 e 30 mg/kg/die) e distocia, con conseguente aumento della mortalità fetale e ritardo dello sviluppo. Questi effetti sono stati attribuiti all'effetto farmacologico della tizanidina. Non sono comparsi effetti sullo sviluppo a dosi di 3 mg/kg/die, benché nei ratti trattati fosse stata indotta sedazione.

E' noto che tizanidina e/o i suoi metaboliti passano nel latte dei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, acido stearico.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC – Alluminio.

Confezioni in blister da 15, 20, 30, 100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8

Dr. Reddy's S.r.l., via F. Wittgens, 3 – 20123 Milano

8. NUMERIO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 2 mg compresse " 15 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297015

" 2 mg compresse " 20 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297027

" 2 mg compresse " 30 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297039

" 2 mg compresse " 100 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297041

" 2 mg compresse " 120 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297054

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2011

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tizanidina Dr. Reddy's 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di tizanidina (come tizanidina cloridrato)

Eccipienti: lattosio in forma di lattosio anidro, 94,42 mg per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianco-biancastre, ovali, piatte, con bordo smussato, con inciso "R180" su di un lato e divise in quattro da un'incisione sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento di spasticità a seguito di sclerosi multipla lesioni o malattie del midollo spinale.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

L'effetto della Tizanidina sulla spasticità è massima entro 2 – 3 ore dalla somministrazione ed ha una durata d'azione relativamente breve. Pertanto tempi e frequenza di somministrazione devono essere adeguati al singolo paziente e la tizanidina deve essere somministrata in dosi suddivise fino a 3 – 4 volte al giorno a seconda delle necessità del paziente. E' necessaria un'attenta titolazione in quanto vi è una notevole variabilità di tra i singoli pazienti. Si deve prestare attenzione a non superare la dose che produce l'effetto terapeutico desiderato. Abitualmente si inizia con una dose singola di 2 mg aumentandola di 2 mg alla volta ad intervalli non inferiori alla mezza settimana. Si deve prestare attenzione a non superare la dose che produce l'effetto terapeutico desiderato.

Le dosi singole di tizanidina non devono superare i 12 mg. La dose totale giornaliera non deve superare i 36 mg, anche se di solito non è necessario superare 24 mg/die. Effetti farmacologici secondari (vedere paragrafo 4.8) possono comparire a dosi terapeutiche ma possono essere minimizzati con una titolazione lenta, in modo tale da non rappresentare un fattore limitante per la maggior parte dei pazienti.

Anziani

L'esperienza negli anziani è limitata e l'uso di Tizanidina non è raccomandato, a meno che il beneficio del trattamento superi chiaramente il rischio. I dati di farmacocinetica suggeriscono che la clearance renale negli anziani in alcuni casi può diminuire significativamente. Pertanto si raccomanda cautela nell'uso di Tizanidina negli anziani.

Bambini

L'esperienza con Tizanidina in pazienti sotto i 18 anni di età è limitata. L'uso di Tizanidina non è raccomandato nei bambini.

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min) il trattamento deve iniziare con 2 mg una volta al giorno con una titolazione lenta per il raggiungimento della dose efficace. Gli aumenti di dosaggio non devono superare i 2 mg, a seconda della tollerabilità ed efficacia. Si consiglia di aumentare lentamente la singola dose giornaliera prima di aumentare la frequenza delle somministrazioni. In questi pazienti la funzionalità renale deve essere adeguatamente monitorata.

Pazienti con compromissione epatica

Tizanidina è controindicata nei pazienti con compromissione significativa della funzionalità epatica.

Interruzione della terapia

Se si rende necessario sospendere la terapia, particolarmente in pazienti trattati con alte dosi e per lunghi periodi, la dose deve essere ridotta lentamente (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla tizanidina o a uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di tizanidina in pazienti con compromissione significativa della funzionalità epatica è controindicata, perché tizanidina viene largamente metabolizzata nel fegato.

L'uso concomitante di tizanidina con potenti inibitori del CYP1A2 come fluvoxamina o ciprofloxacina, è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inibitori del Citocromo P450 (CYP)

L'uso concomitante di tizanidina con inibitori del CYP1A2 non è raccomandato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Patologie cardiovascolari, epatiche e renali

Si richiede cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari e malattia coronarica. Durante il trattamento con tizanidina si raccomanda un regolare monitoraggio dei parametri clinici di laboratorio e dell'ECG.

Uso nella compromissione renale

Pazienti con compromissione renale possono richiedere dosi più basse e pertanto si deve usare cautela quando si usa tizanidina in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

Durante il trattamento con tizanidina si può avere ipotensione (vedere paragrafo 4.8) e anche come risultato di interazione con gli inibitori del CYP1A2 e/o con farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Sono state osservate gravi manifestazioni di ipotensione quali perdita di coscienza e collasso cardiocircolatorio.

Sindrome da astinenza

Iperensione di rimbalzo e tachicardia sono state osservate dopo la sospensione improvvisa del trattamento con tizanidina, nei casi in cui sia stata usata in maniera cronica, e/o a dosaggi giornalieri elevati e/o in associazione ad altri farmaci antiipertensivi. In casi estremi, l'iperensione di rimbalzo può condurre a problemi cerebrovascolari. La tizanidina non deve essere sospesa all'improvviso, ma piuttosto gradualmente (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Patologie epatiche

Poiché sono state riportate disfunzioni epatiche in associazione con Tizanidina, ma raramente a dosi giornaliere fino a 12 mg, i test di funzionalità epatica devono essere monitorati mensilmente per i primi 4 mesi di trattamento nei pazienti che assumono dosi di 12 mg o maggiori e nei pazienti che presentano sintomi clinici che suggeriscono una disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, anoressia o stanchezza. Il trattamento con tizanidina deve essere sospeso se i livelli sierici di transaminasi sierica glutammico-piruvica (SGPT) e/o transaminasi sierica glutammico-ossalacetica (SGOT) sono, in modo persistente, superiori a 3 volte il limite superiore del valore normale. Tizanidina deve essere sospesa in pazienti con sintomi compatibili con un'epatite o quando si verifica ittero.

Insufficienza renale

Il trattamento dei pazienti con insufficienza renale deve seguire l'aggiustamento del dosaggio indicato nel paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale contiene lattosio anidro. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La cosomministrazione di farmaci noti per inibire l'attività del CYP1A2 può aumentare i livelli plasmatici di tizanidina.

L'uso concomitante di tizanidina con inibitori del CYP1A2 nell'uomo, come fluvoxamina o ciprofloxacina, è controindicato. L'uso concomitante di tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacina ha portato ad un aumento rispettivamente di 33 volte e 10 volte dell'AUC della tizanidina (vedere paragrafo 4.3). Un'ipotensione clinicamente significativa e prolungata può

causare sonnolenza, capogiri e diminuzione della performance psicomotoria (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di tizanidina con altri inibitori del CYP1A2 come alcuni antiaritmici (amiodarone, mexiletina, propafenone), cimetidina, alcuni fluorochinoloni (enoxacina, norfloxacin, pefloxacin), rofecoxib, contraccettivi orali e ticlopidina, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

L'aumento dei livelli plasmatici di tizanidina può comportare sintomi da sovradosaggio, come il prolungamento del QT(c) (vedere anche paragrafo 4.9). L'uso concomitante di tizanidina (a dosi elevate) con altri prodotti che possono prolungare il QT (c) non è raccomandato.

L'uso concomitante di tizanidina e di antiipertensivi, inclusi i diuretici, a volte può causare ipotensione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) e bradicardia.

Si deve usare cautela anche quando tizanidina viene usata con sostanze che bloccano i beta-adrenocettori o la digossina, poiché l'associazione può potenziare l'ipotensione o la bradicardia.

Dopo sospensione improvvisa del trattamento con tizanidina, in alcuni pazienti sono state osservate ipertensione di rimbalzo e tachicardia, nei casi in cui sia stata usata in associazione ad farmaci antiipertensivi. In casi estremi, l'ipertensione di rimbalzo può portare ad incidenti cerebrovascolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I dati di farmacocinetica a seguito di dosi singole e multiple di tizanidina hanno suggerito che la clearance di tizanidina si riduca di circa il 50% in donne che assumevano contemporaneamente contraccettivi. Sebbene non sia stato condotto alcun studio specifico di farmacocinetica per investigare una potenziale interazione tra contraccettivi orali e tizanidina, la possibilità che si verifichino una risposta clinica e/o effetti avversi a basse dosi di tizanidina non deve essere tenuta presente quando si prescrive tizanidina ad una paziente che assume contraccettivi. Negli studi clinici non sono state riportate interazioni clinicamente significative.

Alcool o sedativi possono aumentare l'azione sedativa di tizanidina.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi sugli animali indicano un aumento di mortalità pre e peri-natale a dosi tossiche per la madre.

Poiché non vi sono stati studi controllati sulle donne in gravidanza, non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che i benefici superino chiaramente i rischi.

Allattamento

Sebbene la tizanidina sia escreta solo in piccola quantità nel latte animale, non deve essere assunta da donne che allattano al seno.

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

I pazienti che presentano sonnolenza, capogiri o qualunque altro segno di ipotensione, devono astenersi da attività che richiedono un elevato grado di vigilanza, come guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti avversi sono classificati qui di seguito per sistemi e organi secondo la seguente convenzione:

Molto comune ($>1/10$), comune ($>1/100$ e $\leq 1/10$), non comune ($>1/1000$ e $\leq 1/100$), raro ($>1/10.000$ e $\leq 1/1000$), molto raro ($\leq 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiache

Comune: bradicardia, tachicardia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Non nota: e' stato segnalato un prolungamento del tratto QT in sorveglianza post-marketing (vedere paragrafo 4.9).

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza **, capogiri **

Raro: disturbi del sonno, insonnia

Non nota: cefalea, atassia

Patologie dell'occhio

Non nota: disturbi dell'accomodazione

Patologie gastrointestinali

Comune: secchezza delle fauci **,

Raro: nausea **, disturbi gastrointestinali **

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni allergiche (ad es. prurito ed eruzione cutanea)

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Raro: debolezza muscolare

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipertensione di rimbalzo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento**,

Non noto: mancanza di appetito

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite, insufficienza epatica

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni*, insonnia, disturbi del sonno

Non nota: disturbi d'ansia

* Le allucinazioni sono auto-limitanti, senza evidenza di psicosi e si sono verificate invariabilmente in pazienti che assumevano contemporanea mente sostanze potenzialmente allucinogene, ad es. antidepressivi.

** Con un aumento graduale del dosaggio di tizanidina, questi effetti di solito non sono abbastanza gravi da richiedere la sospensione del trattamento.

A dosi basse, quali quelle raccomandate per la risoluzione dei sintomi da spasmi muscolari dolorosi, sono stati segnalati sonnolenza, affaticamento, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della pressione sanguigna, nausea, disturbi gastrointestinali e aumento delle transaminasi, generalmente come reazioni avverse lievi e transitorie.

Alle dosi più alte raccomandate per il trattamento della spasticità, le reazioni avverse riportate per le dosi basse, sono più frequenti e più rilevanti, ma raramente abbastanza gravi da richiedere la sospensione del trattamento.

Inoltre si possono manifestare le seguenti reazioni avverse: stati confusionali, ipotensione, bradicardia, debolezza muscolare, insonnia, disturbi del sonno, allucinazioni, epatite.

Sindrome d'astinenza

Ipotensione da rebound e tachicardia sono state osservate dopo la sospensione improvvisa di tizanidina, quando era stata usata cronicamente, e/o ad alti dosaggi giornalieri e/o in concomitanza con farmaci antipertensivi. In casi estremi, l'ipertensione rebound può portare ad accidenti cerebrovascolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.9. Sovradosaggio

Nei pochi casi di sovradosaggio da tizanidina segnalati, la guarigione è avvenuta senza problemi incluso il caso di un adulto, che aveva ingerito 400 mg di tizanidina.

Sintomi:

Nausea, vomito, ipotensione, prolungamento del tratto QT(c), capogiri, sonnolenza, miosi, irrequietezza, distress respiratorio, coma.

Trattamento

Sono indicate misure generali di supporto e deve essere fatto un tentativo di rimuovere la sostanza ingerita dal tubo gastrointestinale mediante lavanda gastrica o carbone attivo. Il paziente deve essere ben idratato. La diuresi forzata è prevista per accelerare l'eliminazione di tizanidina. Ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Classificazione farmacoterapeutica: agenti miorilassanti ad azione centrale

Codice ATC: M03BX02.

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Tizanidina agisce come agonista dei recettori alfa₂-adrenergici nel sistema nervoso centrale a livelli sopra-spinale e spinale. Questo affetto determina un'inibizione dell'attività polisinpatica riflessa. Tizanidina non ha effetto diretto su muscoli scheletrici, giunzione neuromuscolari o riflessi monosinaptici spinali.

Nell'uomo, tizanidina riduce il tono muscolare patologicamente aumentato, inclusa la resistenza ai movimenti passivi ed allevia gli spasmi ed i cloni.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

15

Tizanidina viene assorbita rapidamente, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco in circa 1 ora. Tizanidina è legata alle proteine plasmatiche solo per il 30% ed in studi sugli animale ha mostrato di superare facilmente la barriera emato-encefalica. Benché tizanidina sia assorbita facilmente, il metabolismo di primo passaggio limita la biodisponibilità al 34% di una dose per via endovenosa. Tizanidina viene sottoposta ad un rapido ed ampio metabolismo epatico ed il quadro della biotrasformazione negli animali e nell'uomo è simile. I metaboliti vengono escreti principalmente per via renale (circa il 70% della dose somministrata) e risultano inattivi. L'escrezione renale del composto originale è di circa il 53% dopo una singola dose di 5 mg e del 66% dopo una somministrazione di 4 mg tre volte al giorno. L'emivita di eliminazione di tizanidina dal plasma è di 2- 4 ore.

L'ingestione concomitante di cibo non ha influenza sul profilo farmacocinetico delle compresse di tizanidina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Tizanidina possiede un basso livello di tossicità acuta. Segni di sovradosaggio sono stati osservati dopo dosi singole > 40 mg/kg negli animali e sono correlati all'azione farmacologica della sostanza.

Tossicità a dosi ripetute

Gli effetti tossici di tizanidina sono principalmente dovuti alla sua azione farmacologica. A dosi di 24 e 40 mg/kg/die in studi sub-cronici nei roditori, l'effetto alfa₂-agonista porta ad una stimolazione del sistema nervoso centrale, ad es. eccitazione motoria, aggressività, tremore e convulsioni.

Segni correlati a rilassamento muscolare mediato a livello centrale, ad es. sedazione ed atassia, sono stati osservati frequentemente ai livelli inferiori di dose negli studi di tossicità sub-cronica orale nei cani. Tali segni, correlati ad un'attività miotonolitica della sostanza, sono stati osservati a dosi di 1-4 mg/kg/die in uno studio di 13 settimane nel cane e di 1,4 mg/kg/die in uno studio di 52 settimane nel cane.

Prolungamento dell'intervallo QT e bradicardia sono stati osservati in studi di tossicità cronica nei cani a dosi di 1,0 mg/kg/die ed oltre.

Lievi aumenti delle transaminasi sieriche sono stati osservati in diversi studi di tossicità ai livelli di dose più alta. Questi non erano sempre associati ad alterazioni istopatologiche nel fegato.

Mutagenesi

Vari test *in vitro* ed *in vivo*, non hanno prodotto evidenza di un potenziale mutageno di tizanidina.

Carcinogenesi

Nessuna evidenza di carcinogenesi è stata dimostrata in due studi a lungo termine nel topo (78 settimane) e nel ratto (104 settimane) a livelli di dose fino a 9 mg/kg/die nel ratto e fino a 16

mg/kg/die nel topo. A questi livelli di dose, corrispondenti alla massima dose tollerata, sulla base della riduzione della velocità di sviluppo, non si sono osservate patologie neoplastiche o pre-neoplastiche attribuibili al trattamento.

Tossicità riproduttiva

In ratte e coniglie gravide a livelli di dose fino a 30 mg/kg/die di tizanidina, non sono comparse embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia dosi di 10 – 100 mg/kg/die in ratti erano tossiche a livello materno ed hanno causato un ritardo dello sviluppo dei feti come dimostrato dal ridotto peso dei feti e dal ritardo dell'ossificazione dello scheletro.

In ratti femmina, il trattamento prima dell'accoppiamento fino all'allattamento o durante l'ultima fase della gravidanza, fino allo svezzamento dei piccoli, sono comparsi un prolungamento del tempo di gestazione dose-dipendente (10 e 30 mg/kg/die) e distocia, con conseguente aumento della mortalità fetale e ritardo dello sviluppo. Questi effetti sono stati attribuiti all'effetto farmacologico della tizanidina. Non sono comparsi effetti sullo sviluppo a dosi di 3 mg/kg/die, benché nei ratti trattati fosse stata indotta sedazione.

E' noto che tizanidina e/o i suoi metaboliti passano nel latte dei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, acido stearico.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC – Alluminio.

Confezioni in blister da 15, 20, 30, 100 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERIO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 4 mg compresse " 120 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297066

" 4 mg compresse " 100 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297078

" 4 mg compresse " 30 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297080

" 4 mg compresse " 20 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297092

" 4 mg compresse " 15 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al – AIC: 039297104

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2011