

Trastornos hepatobiliares: Muy raras: hepatitis.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido coactivo: Raras: Debilidad muscular.
Trastornos generales: Ocasionales: Fatiga.
Investigación: Ocasionales: descenso de la tensión arterial. Raras: Incremento de las transaminasas hepáticas.

A dosis bajas, tal como se recomienda para aliviar los espasmos musculares dolorosos, los efectos secundarios son raros y, por lo general, de carácter leve y pasajero. Frecuentes: somnolencia, fatiga, mareos, sequedad de boca, y una ligera reducción de la presión arterial. Raro: náuseas, trastornos gastrointestinales, elevación transitoria de las transaminasas séricas.
A dosis más elevadas, tal como se recomienda en la espasticidad, los efectos secundarios arriba mencionados son más frecuentes y más pronunciados, pero rara vez lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. Además, pueden presentarse las siguientes reacciones – Ocasionales: hipotensión y bradicardia. Raras: debilidad muscular, insomnio, trastornos del sueño, alucinaciones, hepatitis aguda.

SOBREDOSIFICACIÓN
La experiencia clínica es limitada. En un adulto que ingirió 400 mg de tizanidina, la recuperación fue normal.
Síntomas: náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, miosis, distrés respiratorio, coma, intranquilidad, somnolencia.
Tratamiento: se recomienda eliminar el fármaco ingerido mediante la administración repetida de altas dosis de carbón activado. Es de esperar que una diuresis forzada acelere la eliminación de tizanidina. El tratamiento ulterior deberá ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 2247 / 6666 - Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUER A DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.

PRESENTACIONES
TIZANIDAL 2: Caja conteniendo 15, 30 y 100 comprimidos; esta última para uso hospitalario exclusivo.
TIZANIDAL 4: Caja conteniendo 15, 30 y 100 comprimidos; esta última para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Argentina N°: 55.686

Director Técnico: Gustavo Omar Sein - Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas.
LAFEDAR S.A. Laboratorios Federales Argentinos S.A.
Valentin Torre 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano.
(C.P3100) Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Importado y Distribuido por: BIOETHIC PHARMA S.A.
Eligio Ayala 221 esq. Tacuary. Tel: 021492032
Regente: Q.F. Andrea Paciello. Reg. Prof.: 4637
En caso de sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología.
Av. Gral. Santos y F.R. Moreno. Asunción - Paraguay. Tel: 021204800.
Venta Autorizada por la Dirección Nacional del MSP y BS.
Registro Sanitario N°: xxxx



TIZANIDAL®

TIZANIDINA CLORHIDRATO

Comprimidos



FÓRMULA
Cada comprimido de TIZANIDAL 2 mg contiene: Tizanidina 2 mg (como clorhidrato 2,288 mg). Excipientes: Cellactosa 80 (Lactosa monohidrato + Celulosa); Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.
Cada comprimido de TIZANIDAL 4 mg contiene: Tizanidina 4 mg (como clorhidrato 4,576 mg). Excipientes: Cellactosa 80 (Lactosa monohidrato + Celulosa); Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Relajante músculo-esquelético. Código ATC: M03B X02.

INDICACIONES
Espasmos musculares dolorosos:
- Asociados a trastornos estáticos y funcionales de la columna vertebral (síndromes cervicales y lumbares).
- Tras intervención quirúrgica, p.ej., en el caso de hernia de disco intervertebral o de osteoartritis de la cadera.
Espasticidad debida a trastornos neurológicos:
- Ej.: esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidente cerebrovascular y parálisis cerebral.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Acción farmacológica
La tizanidina es un miorelajante de acción central; su actividad principal se localiza en la médula espinal, donde a través de la estimulación de los receptores-alfa-2- presinápticos, la tizanidina inhibe la liberación de aminoácidos excitatorios que estimulan los receptores NMDA (n-metil-D-aspartato). De esta forma inhibe la señal de transmisión polisináptica a nivel de las interneuronas medulares responsable del tono muscular excesivo, reduciendo el mismo. Además de sus propiedades relajantes musculares, tizanidina ejerce un moderado efecto analgésico central.
La tizanidina es eficaz tanto en los espasmos musculares agudos y dolorosos como en la espasticidad crónica de origen espinal y cerebral. Reduce la resistencia a los movimientos pasivos y puede aliviar los espasmos, el clonus y puede mejorar la fuerza muscular voluntaria. Este fármaco no afecta la transmisión neuromuscular.
Farmacocinética
Absorción y biodisponibilidad: La tizanidina se absorbe rápida y casi completamente, alcanzando una concentración plasmática pico aproximadamente 1 hora después de administrada la dosis. La biodisponibilidad absoluta promedio es del 34% debido a un extenso metabolismo de primer paso hepático.
Distribución: El volumen de distribución promedio luego de la administración intravenosa fue de 2,6 l/Kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 30%. Tizanidina posee una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 4 mg a 20 mg. La baja variación intraindividual de los parámetros farmacocinéticos (Cmax y AUC) hace posible alcanzar los niveles plasmáticos luego de la administración oral. Los parámetros farmacocinéticos de tizanidina no se ven afectados por el sexo.
Biotransformación: Se observó que la droga es rápida y ampliamente metabolizada por el hígado. In vitro, la tizanidina es metabolizada principalmente por el fotocromo P450 1A2, los metabolitos parecen ser inactivos.

11-7692/B | Desarrollo 180 x 130 mm | Pantone 647 C | UNIFICADO Arg+Par

| Emite | Revisa | Revisa | Aprueba |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| (Firma y sello) | (Firma y sello) | (Firma y sello) | (Firma y sello) |
| (Fecha) | (Fecha) | (Fecha) | (Fecha) |

Eliminación: La tizanidina es eliminada de la circulación sistémica con una vida media terminal de 2 a 4 horas. La excreción se realiza principalmente por vía renal (aproximadamente 70% de la dosis) en forma de metabolitos, recuperándose en orina solo 2.7% de la droga inalterada.

Características en poblaciones especiales de pacientes: En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 25 ml / minuto) se encontró que los niveles plasmáticos máximos eran dos veces más elevados que en los voluntarios normales, prolongándose la vida media terminal a 14 horas aproximadamente, lo cual se traduce por un área bajo la curva notablemente mayor (aproximadamente 6 veces)(véase "Precauciones").

Efectos de los alimentos: La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre el perfil farmacocinético de tizanidina. Aunque la Cmax es un tercio superior, no tiene relevancia clínica, y la absorción (AUC) no se ve significativamente afectada.

POSOLÓGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Alivio de los espasmos musculares dolorosos

2 a 4 mg, 3 veces al día en forma de comprimidos. En casos graves, se puede administrar una dosis suplementaria de 2 o 4 mg por las noches.

Espasticidad debida a trastornos neurológicos

Se debe ajustar la dosis a las necesidades de cada paciente. La dosis diaria inicial no deberá exceder los 6 mg, administrados en tres tomas. Se puede incrementar la dosis en 2 a 4 mg progresivamente y a intervalos de 3 – 4 días o semanales. La respuesta terapéutica óptima se suele alcanzar con una dosis diaria que oscila entre 12 y 24 mg, repartida en 3 o 4 dosis administradas a intervalos regulares. No debe excederse la dosis diaria de 36 mg.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida (véase "Precauciones").

Uso en ancianos

La seguridad y eficacia en ancianos no ha sido establecida (véase "Interacciones").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco y a otros componentes de la fórmula, daño hepático severo (Ver propiedades farmacocinéticas). Está contraindicado el uso concomitante de tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacina (Véase "Interacciones").

ADVERTENCIAS

Dado que se ha informado la asociación de disfunción hepática con la tizanidina, aunque raramente, en dosis diarias de 12 mg o superiores, se recomienda el control mensual mediante tests de función hepática, los primeros cuatro meses, en pacientes que reciben dosis de 12 mg o superiores y en pacientes con síntomas sugestivos de alteración hepática tales como náuseas, anorexia y cansancio inexplicados. Si los niveles de GTP y GOT permanecen persistentemente por encima de tres veces el valor normal superior se deberá discontinuar el tratamiento con tizanidina. El uso concomitante de tizanidina con inhibidores de CYP 1A2 no está recomendado (ver sección de Contraindicaciones e interacciones con otros productos medicinales).

PRECAUCIONES

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 25 ml / minuto) se recomienda iniciar el tratamiento con 2 mg, una vez al día. Los aumentos de la dosis deberán efectuarse de a poco según la tolerabilidad y la eficacia. Si se debe mejorar la eficacia, se recomienda aumentar primero la dosis de una vez al día antes de aumentar la frecuencia de administración. A los pacientes que sufren de somnolencia al principio del tratamiento, se les deberá recomendar precaución al ejercer cualquier actividad que precise un alto grado de concentración; por ejemplo, al conducir vehículos o manejar máquinas. Este medicamento contiene lactosa. No está recomendado en pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o mala absorción de glucosa – galactosa.

Embarazo: Tizanidina no ejerce ningún efecto teratogéno en ratas y conejos. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas, de todos modos, se aconseja no usar durante el embarazo, a menos que los efectos beneficiosos sean claramente superiores a los riesgos.

Lactancia: A pesar de que se excretan solo pequeñas cantidades de tizanidina en leche materna de animales, se recomienda no ser administrado a mujeres en período de amamantamiento.

Uso en pediatría: La experiencia en niños es limitada y no se recomienda el uso de tizanidina en esta población. Desconociéndose su inocuidad en los lactantes cuyas madres reciben tizanidina.

Uso en geriatría: La experiencia del uso en ancianos es limitada. Los datos sobre farmacocinética sugieren que el valor de clearance renal en algunos casos puede estar disminuido. Se recomienda precaución cuando se administra tizanidina a personas de edad avanzada.

Interacciones medicamentosas: Está contraindicado el uso concomitante de tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacina, un inhibidor CYP450 1A 2 en el hombre (véase "Contraindicaciones"). La tizanidina con estas drogas ya nombradas incrementa su concentración, y el área bajo la curva, 33 veces y 10 veces, respectivamente. Se ha reportado un aumento de 33 veces en el AUC de tizanidina por la fluvoxamina. Puede producirse hipotensión arterial prolongada y clínicamente significativa junto con somnolencia, mareos y disminución del desempeño psicomotriz. Se aconseja precaución en el uso concomitante de tizanidina con otros inhibidores CYP 1A 2 tales como antiarítmicos (Amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, fluoroquinolonas (enoxacina, pefloxacina, norfloxacina), rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina no está indicado. El uso concomitante de tizanidina con fármacos antihipertensivos, con inclusión de los diuréticos, puede causar ocasionalmente hipotensión y bradicardia. El alcohol y los sedantes pueden aumentar la acción sedante de tizanidina.

Datos de seguridad preclínica:

Toxicidad aguda: La toxicidad aguda de la tizanidina es baja. Luego de dosis única de > 40 mg/Kg en animales, se observaron signos de sobredosis relacionados con la acción farmacológica de la droga.

Toxicidad subaguda y crónica: En un estudio de toxicidad oral de 13 semanas de duración en ratas a las que se administraron dosis diarias promedio de 1,7; 8 y 40 mg/Kg, los principales hallazgos se relacionaron con estimulación del SNC (ej. excitación motriz, agresividad, temblor y convulsiones) y ocurrieron principalmente con el nivel de dosis máximas. Los cambios electrocardiográficos y efectos sobre el SNC se observaron con dosis diarias de 1 mg / Kg y superiores en un estudio en perros, de 13 semanas de duración. Estos representan efectos farmacológicos exagerados. Incrementos transitorios de la GTP observados a dosis diarias de 1 mg/Kg y superiores no se relacionaron con hallazgos histopatológicos, pero indican que el hígado es un órgano blanco potencial.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Alteraciones de la fertilidad: No se observó indicación de potencial carcinogénico en ratas o ratones con dosis de hasta 9 mg/Kg/día y 16 mg/Kg/día en estado de saciedad. No se encontró evidencia de potencial mutagénico en ensayos in vitro, in vivo ni citogenéticos. No se observaron efectos teratogénicos ni embriotóxicos en ratas y conejas preñadas a dosis del orden de los 100 mg/Kg/día. A dosis de los 10 a 30 mg/Kg/día ocurrió un aumento de la mortalidad prenatal debido a prolongación de la gestación y distocia en ratas hembras que recibieron 3, 10 y 30 mg/Kg/día desde antes del apareamiento hasta la lactancia o desde fines de la preñez hasta el destete de las crías.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias: Pacientes que han experimentado somnolencia, deben ser advertidos para no realizar actividades que requieran alto grado de alerta, ej.: conducir vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos psiquiátricos: Raras: Alucinación, insomnio, trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso central: Ocasionales: Somnolencia, mareos.

Trastornos cardíacos: Ocasionales: Bradicardia.

Trastornos vasculares: Ocasionales: Hipotensión arterial.

Trastornos gastrointestinales: Ocasionales: Sequedad en la boca. Raras: Náuseas, otros.

11-7692/B | Desarrollo 180 x 130 mm | Pantone 647 C | UNIFICADO Arg+Par

| Emite | Revisa | Revisa | Aprueba |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| (Firma y sello) | (Firma y sello) | (Firma y sello) | (Firma y sello) |
| (Fecha) | (Fecha) | (Fecha) | (Fecha) |