

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tizanidina DAVUR 2 mg comprimidos EFG

Tizanidina DAVUR 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tizanidina DAVUR 2 mg:

Cada comprimido contiene: 2 mg de tizanidina (2,290 mg como clorhidrato)

Tizanidina DAVUR 4 mg:

Cada comprimido contiene: 4 mg de tizanidina (4,58 mg como clorhidrato)

Excipientes:

- Tizanidina DAVUR 2 mg contiene 57,910 mg de lactosa.

- Tizanidina DAVUR 4 mg contiene 115,82 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Tizanidina DAVUR 2 mg: comprimidos redondos, biconvexos, blancos o blanquecinos, marcados con "T2" en una cara y ranurados por la otra.

Tizanidina DAVUR 4 mg: comprimidos redondos, biconvexos, blancos o blanquecinos, marcados con "T4" en una cara y doble ranurado por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tizanidina DAVUR está indicado en el tratamiento de:

- Los espasmos musculares dolorosos asociados a trastornos estáticos y funcionales de la columna vertebral (síndromes cervicales y lumbares), o que se producen tras intervenciones quirúrgicas (hernia de disco intervertebral o de osteoartritis de la cadera).

- La espasticidad debida a trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares y parálisis cerebral.

4.2 Posología y forma de administración

a) *Espasmos musculares dolorosos*

Se recomienda administrar una dosis de 2 a 4 mg tres veces al día. En casos graves, puede tomarse una dosis adicional de 2 ó 4 mg por la noche.

b) *Espasticidad debida a trastornos neurológicos*

La dosis debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente. La dosis diaria inicial no debe exceder los 6 mg administrados en 3 tomas, pudiéndose incrementar progresivamente cada 3 ó 4 días o semanalmente en 2 ó 4 mg. La respuesta terapéutica óptima se alcanza generalmente con

una dosis diaria entre 12 y 24 mg administrados en 3 ó 4 dosis administradas a intervalos regulares. No debe excederse la dosis diaria de 36 mg.

Niños

La experiencia en niños es limitada y por tanto no está recomendado el uso de Tizanidina DAVUR en este grupo de pacientes.

Ancianos

La experiencia en pacientes de uso de Tizanidina DAVUR en ancianos es limitada. Los datos farmacocinéticos sugieren que el aclaramiento renal en estos pacientes puede estar significativamente disminuido en algunos casos. Se recomienda precaución cuando se utilice Tizanidina DAVUR en estos pacientes (ver Sección 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <25 ml/min) se recomienda iniciar el tratamiento con 2 mg una vez al día y ajustar posteriormente la dosis según la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente (ver Sección 4.4).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda iniciar el tratamiento con dosis más bajas e ir aumentando en función de la tolerabilidad del paciente (ver Sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a tizanidina o a cualquier componente de la formulación.

La administración concomitante de tizanidina con fuertes inhibidores de CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino está contraindicada (ver sección 4.4 y 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Inhibidores CYP

No se recomienda la administración concomitante de tizanidina con inhibidores de CYP1A2 (ver sección 4.3 y 4.5).

Disfunción hepática

La tizanidina puede asociarse ocasionalmente a daño hepático de tipo hepatocelular, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática mensuales durante los seis primeros meses a los pacientes que reciban dosis iguales o superiores a 12 mg y a los pacientes con síntomas de alteración hepática, como náuseas sin causa aparente, anorexia o cansancio. Debe interrumpirse el tratamiento con Tizanidina DAVUR si los niveles séricos de SGPT o SGOT son persistentemente superiores a tres veces el límite superior del rango normal. Tizanidina DAVUR debería utilizarse sólo con extrema precaución en pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal se recomienda iniciar el tratamiento con dosis diarias más bajas y ajustar posteriormente la dosis según la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. Si desea una mayor respuesta, es preferible aumentar la dosis diaria en lugar de la frecuencia de administración.

Hipotensión

Tizanidina es un agonista α_2 -adrenérgico y puede producir hipotensión especialmente ortostática. Se puede minimizar el riesgo de hipotensión ajustando la dosis y vigilando la presencia de síntomas de hipotensión. Debe tenerse precaución si se utiliza Tizanidina DAVUR junto a antihipertensivos. Se han observado manifestaciones graves de hipotensión tales como pérdida de la consciencia y

colpaso circulatorio. Tizanidina DAVUR no debería usarse simultáneamente con otros agonista α_2 -adrenérgicos (ver sección 4.5).

Trastornos del sistema nervioso

Durante los ensayos clínicos con Tizanidina DAVUR se han comunicado alucinaciones visuales en el 3% de los pacientes, y sedación en casi en el 50% de los pacientes. La sedación parece estar relacionada con la dosis. Debe tenerse en cuenta que puede interferir con las actividades normales de la vida diaria de los pacientes (ver sección 4.7).

Anticonceptivos

Tizanidina DAVUR debería utilizarse con precaución en mujeres que tomen anticonceptivos orales, ya que el aclaramiento de la tizanidina se reduce en estas pacientes (ver sección 4.5).

Síndrome de retirada

Se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la interrupción brusca con tizanidina cuando se estaba utilizando de manera crónica, y/o altas dosis diarias, y/o concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Tizanidina no debe interrumpirse de forma brusca, sino de forma gradual

Advertencia sobre los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de CYP

La administración concomitante de tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino, inhibidores potentes del citocromo CYP450 1A2 en el hombre, está contraindicada (ver sección 4.3). La administración concomitante de tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino puede aumentar en 33 ó 10 veces respectivamente, la AUC de tizanidina. La administración concomitante puede resultar en una hipotensión prolongada y clínicamente significativa, juntamente con somnolencia, mareo, disminución de la capacidad psicomotora (ver sección 4.4). No se recomienda la administración concomitante de tizanidina con otros inhibidores del citocromo CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina (ver sección 4.4).

Niveles plasmáticos de tizanidina elevados puedan dar como resultado síntomas de sobredosis tales como prolongación de QT(c) (ver sección 4.9).

Antihipertensivos

El uso concomitante de tizanidina con antihipertensivos, incluyendo diuréticos, puede provocar ocasionalmente hipotensión y bradicardia. En algunos pacientes se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia al interrumpir bruscamente el tratamiento con tizanidina cuando se administraba concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote podría dar como resultado un accidente cerebrovascular (ver sección 4.4. y 4.8.).

Otros

En los ensayos clínicos controlados, aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben dosis múltiples de tizanidina presentan sedación como acontecimiento adverso. Otros medicamentos sedantes (como las benzodiacepinas o el baclofeno) y sustancias como el alcohol pueden aumentar el efecto sedante de tizanidina.

En mujeres en tratamiento con contraceptivos hormonales se ha descrito una reducción del aclaramiento de tizanidina de aproximadamente el 50%. Por tanto, la dosis debería ajustarse individualmente.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos del uso de tizanidina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos nocivos sobre el embrión, el feto, el parto o el desarrollo postnatal. Tizanidina DAVUR no debe utilizarse durante el embarazo salvo que el beneficio supere claramente los riesgos.

Lactancia:

No se conoce si tizanidina se excreta por la leche en humanos, aunque se sabe que en animales pasa a la leche en pequeñas cantidades. No se recomienda el empleo de Tizanidina DAVUR durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tizanidina DAVUR puede producir somnolencia o mareos por lo que no se recomienda conducir vehículos o manejar maquinaria mientras se tome esta medicación.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
 - Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 - Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 - Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
 - Muy raras ($< 1/10.000$)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos psiquiátricos

Raras: alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: somnolencia, mareos.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: bradicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca

Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: hepatitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Pruebas de laboratorio

Frecuentes: disminución de la presión sanguínea

Raras: aumento de las transaminasas

Con dosis bajas, como las recomendadas para los espasmos musculares dolorosos, las reacciones adversas son normalmente leves y transitorias: fatiga, somnolencia, mareos, hipotensión, sequedad de boca, náuseas, trastornos gastrointestinales, aumentos de las transaminasas.

Con dosis mayores, como las recomendadas para el tratamiento de la espasticidad, los efectos secundarios anteriores son más frecuentes y más pronunciados pero casi nunca lo suficientemente graves como para provocar la interrupción del tratamiento.

Además pueden producirse los siguientes efectos: hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, insomnio, trastornos del sueño, alucinaciones, hepatitis.

4.9 Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosificación con Tizanidina DAVUR. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas, incluyendo el caso de un paciente que tomó 400 mg de tizanidina comprimidos.

Los síntomas de sobredosificación más frecuentes son náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, somnolencia, miosis, agitación, insuficiencia respiratoria y coma.

Se recomienda eliminar el fármaco mediante la administración repetida de dosis elevadas de carbón activado. Es de esperar que la diuresis forzada acelere la eliminación de Tizanidina DAVUR. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Miorrelajantes de acción central.

Código ATC: M03BX02

Tizanidina es un agonista de los receptores alfa-2-adrenérgicos que parece reducir la espasticidad por un incremento de la inhibición presináptica de la neuronas motoras. En modelos animales tizanidina no tiene efecto directo sobre las fibras musculares esqueléticas o las uniones neuromusculares y ningún efecto mayor sobre los reflejos espinales. Además de sus propiedades como relajante muscular, tizanidina también ejerce un moderado efecto analgésico a nivel central.

Tizanidina DAVUR es eficaz tanto en los espasmos musculares agudos dolorosos y en la espasticidad crónica de origen espinal y cerebral. Reduce la resistencia a los movimientos pasivos, alivia los espasmos y el clonus y puede mejorar la fuerza muscular voluntaria.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tizanidina se absorbe rápidamente y de forma prácticamente completa, alcanzando la concentración plasmática máxima aproximadamente 1 hora después de la administración. La

biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente de un 34% debido a un gran metabolismo de primer paso.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario tras la administración i.v. es de 2,6 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 30%. Tizanidina presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 4-20 mg. La baja variabilidad intraindividual en los parámetros farmacocinéticos (C_{\max} y AUC) de tizanidina permite una predicción fiable de sus niveles plasmáticos tras administración oral. Los parámetros farmacocinéticos de tizanidina no se ven afectados por el sexo.

Metabolismo

El fármaco es metabolizado por el hígado de forma rápida y extensa. Se desconoce si sus metabolitos son activos.

Eliminación

Tizanidina se elimina de la circulación sistémica con una semivida media de eliminación de 2-4 horas. Los metabolitos se excretan principalmente por vía renal (aproximadamente el 70% de la dosis). El fármaco inalterado se elimina por vía renal sólo en muy pequeñas cantidades (aproximadamente el 2,7%).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <25 ml/min.), los niveles plasmáticos máximos medios son el doble que en voluntarios sanos y la semivida terminal se prolonga a aproximadamente 14 horas, lo que da lugar a unos valores de AUC mucho mayores (aproximadamente 6 veces de media) (ver Sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos sugieren que el aclaramiento renal en estos pacientes puede estar significativamente disminuido en algunos casos.

Efecto de los alimentos

La ingesta concomitante de alimentos no influye de forma relevante sobre el perfil farmacocinético de tizanidina. Aunque la C_{\max} aumenta aproximadamente un tercio con los alimentos, la absorción (AUC) no se ve significativamente afectada. Se considera que el aumento de la C_{\max} no tiene ninguna relevancia clínica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda: La toxicidad de tizanidina normalmente está relacionada con su acción farmacológica y fundamentalmente con sus efectos sobre el SNC y el ritmo cardiaco (cambios en el ECG). Los efectos transitorios de la SGPT observados a dosis diarias de 1 mg/kg y superiores indican que el hígado es un órgano diana potencial.

Mutagénesis: No se halló evidencia de potencial mutagénico de tizanidina en los ensayos llevados a cabo *in vitro* e *in vivo* o en los ensayos citogenéticos.

Carcinogénesis: En los estudios realizados no se observaron potencial cancerogénico en ratas o ratones.

Fertilidad, embriotoxicidad y desarrollo peri y postnatal: En los ensayos realizados no se observaron efectos embriotóxicos ni teratogénicos en ratas y conejas. A dosis altas se ha observado un aumento de la mortalidad prenatal debido a una prolongación de la gestación y distocia en ratas hembra.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, ácido esteárico y sílice coloidal anhidro.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister PVC-PVdC /Al con 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Davur S.L.U.,
C/ Teide, 4
Parque Empresarial La Marina
San Sebastián de los Reyes
MADRID - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO