

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tizagelan 2 mg compresse

Tizagelan 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tizagelan 2 mg compresse

Ogni compressa contiene 2 mg di tizanidina (come 2,29 mg di tizanidina cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 106,79 mg di lattosio monoidrato e 11,76 mg di saccarosio.

Tizagelan 4 mg compresse

Ogni compressa contiene 4 mg di tizanidina (come 4,57 mg di tizanidina cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 104,51 mg di lattosio monoidrato e 11,76 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Tizagelan 2 mg compresse

Compressa rotonda e biconvessa, di colore da bianco a giallastro, con una linea d'incisione su un lato ed un diametro di circa 8 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Tizagelan 4 mg compresse

Compressa rotonda e biconvessa, di colore da bianco a giallastro, con una linea d'incisione su un lato ed un diametro di circa 8 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali, o a metà o in quarti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spasmi dei muscoli scheletrici di origine spinale

- associati a disordini statici e funzionali della colonna vertebrale (sindromi cervicali e lombari)
- conseguenti ad interventi chirurgici sul sistema muscolo-scheletrico, ad esempio ernia del disco o disturbi articolari dell'anca.

Spasticità conseguente a disordini neurologici, come

- sclerosi multipla, mielopatia cronica, malattia degenerativa del midollo spinale, incidenti vascolari cerebrali e paralisi cerebrale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tizagelan ha un indice terapeutico ristretto e un'elevata variabilità inter-paziente nelle concentrazioni plasmatiche di tizanidina. Pertanto, è importante aggiustare la dose individualmente.

Una dose iniziale bassa di 2 mg tre volte al giorno può ridurre il rischio di effetti collaterali. La dose deve essere aumentata gradualmente e con cautela in base alle necessità del singolo paziente e alla risposta terapeutica.

Posologia

Spasmi dei muscoli scheletrici

La dose raccomandata è di 2-4 mg 3 volte al giorno.

Nei casi più gravi può essere somministrata una dose extra di 2-4 mg, preferibilmente in tarda serata per ridurre l'effetto sedativo.

Spasticità dovuta a disturbi neurologici

La dose giornaliera iniziale non deve superare i 6 mg suddivisi in 3 dosi. Questa dose può essere aumentata gradualmente di 2-4 mg ad intervalli di metà o intera settimana.

La risposta terapeutica ottimale si ottiene solitamente con una dose giornaliera compresa tra 12 e 24 mg, suddivisa in 3-4 dosi uguali nell'arco della giornata.

La dose giornaliera totale non deve superare i 36 mg.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della tizanidina nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Sono disponibili dati limitati. L'uso di tizanidina non è raccomandato nei bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.8).

Anziani

L'esperienza con tizanidina è limitata negli anziani. In questo gruppo di pazienti la dose iniziale deve essere la più bassa possibile e deve essere incrementata gradualmente in funzione della tollerabilità e dell'efficacia.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 25 ml/min) il trattamento deve iniziare con 2 mg una volta al giorno per raggiungere la dose efficace con una lenta titolazione. Gli aumenti di dosaggio devono basarsi su incrementi di non più di 2 mg, in funzione della tollerabilità e dell'efficacia. Si consiglia di aumentare lentamente la dose singola giornaliera prima di aumentare la frequenza della somministrazione. In questi pazienti la funzionalità renale deve essere monitorata adeguatamente.

Compromissione epatica

Tizanidina è controindicata nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3). In questo gruppo di pazienti sono disponibili solo dati limitati. Tizanidina è metabolizzata principalmente nel fegato (vedere paragrafo 5.2). Il suo uso è associato ad anomalie reversibili della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tizanidina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. La dose iniziale deve essere la più bassa possibile e deve essere aumentata con piccoli incrementi, secondo la tollerabilità e l'efficacia.

Interruzione della terapia

Se la terapia deve essere interrotta, il dosaggio deve essere diminuito lentamente in particolare nei pazienti trattati con alte dosi per lunghi periodi. Ciò serve ad evitare o minimizzare il rischio di ipertensione di rimbalzo e di tachicardia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di tizanidina con potenti inibitori del CYP1A2 come fluvoxamina o ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Inibitori del CYP1A2

A causa delle potenziali interazioni farmacologiche, tizanidina è controindicata nei pazienti che assumono potenti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina o ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). Reazioni avverse come ipotensione, bradicardia o eccessiva sonnolenza possono verificarsi quando tizanidina viene assunta con altri inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante deve essere evitato a meno che la necessità della terapia con tizanidina sia clinicamente evidente. In tal caso, tizanidina deve essere usata con cautela.

Ipotensione

Tizanidina è un agonista α_2 -adrenergico che può produrre ipotensione. La sincope è stata riportata nel contesto post-marketing. La possibilità di ipotensione significativa può eventualmente essere minimizzata titolando la dose e prestando attenzione ai segni e sintomi di ipotensione prima dell'avanzamento della dose. Inoltre, i pazienti che passano da una posizione supina ad una posizione eretta fissa possono essere a maggior rischio di ipotensione ed effetti ortostatici (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da interruzione

Le reazioni avverse da interruzione includono ipertensione di rimbalzo, tachicardia e ipertonìa. Per minimizzare il rischio di queste reazioni, in particolare nei pazienti che hanno ricevuto alte dosi (da 20 a 28 mg al giorno) per lunghi periodi (9 settimane o più) o che possono essere in trattamento concomitante con narcotici, la dose deve essere diminuita lentamente (da 2 a 4 mg al giorno).

Compromissione epatica

Poiché sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica in associazione con tizanidina, ma raramente a dosi giornaliere fino a 12 mg, si raccomanda di monitorare mensilmente per i primi quattro mesi i test di funzionalità epatica nel caso di pazienti che ricevono dosi uguali o superiori a 12 mg e nei pazienti che presentano sintomi clinici che suggeriscono una disfunzione epatica, come nausea di origine sconosciuta, anoressia o astenia. Il trattamento con tizanidina deve essere interrotto se i livelli sierici di SGPT (transaminasi epatica glutammico-piruvica) e/o SGOT (transaminasi epatica glutammico-ossalacetica) sono costantemente superiori a 3 volte il limite superiore del range di normalità. Tizanidina deve essere sospesa nei pazienti con sintomi compatibili con l'epatite o quando si verifica l'ittero.

Disturbi cardiovascolari, epatici o renali

È necessario porre cautela nei pazienti con disturbi cardiovascolari, malattia coronarica o disturbi renali o epatici. Durante il trattamento con tizanidina si raccomanda un regolare monitoraggio clinico di laboratorio ed ECG.

Compromissione renale

Tizanidina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min), poiché la clearance è ridotta di oltre il 50%. In questi pazienti, durante la titolazione, le dosi individuali devono essere ridotte. Se sono necessarie dosi più elevate, devono essere aumentate le dosi individuali piuttosto che la frequenza di dosaggio. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente per la comparsa o l'aumento della gravità degli eventi avversi comuni (secchezza delle fauci, sonnolenza, astenia e capogiri) come indicatori di un potenziale sovradosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Sedazione

Tizanidina può causare sedazione, che può interferire con le attività quotidiane. Negli studi con dosi multiple, la prevalenza di pazienti con sedazione ha raggiunto il picco dopo la prima settimana di titolazione ed è poi rimasta stabile per la durata della fase di mantenimento dello studio.

Allucinosi/sintomi simil-psicotici

L'uso di tizanidina è stato associato ad allucinazioni. Le allucinazioni visive o deliri formati, sono stati segnalati in 5 su 170 pazienti (3%) in due studi clinici controllati del Nord America. La maggior parte dei pazienti era consapevole che gli eventi erano irreali. Un paziente ha sviluppato una psicosi in associazione con le allucinazioni. Un paziente tra questi 5 ha continuato ad avere problemi per almeno 2 settimane dopo la sospensione di tizanidina. L'interruzione deve essere presa in considerazione in pazienti che manifestano allucinazioni.

Reazioni di ipersensibilità

Tizanidina può causare anafilassi. Sono stati segnalati segni e sintomi tra cui compromissione respiratoria, orticaria e angioedema della gola e della lingua. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi delle reazioni allergiche gravi ed istruiti ad interrompere tizanidina e a cercare immediatamente assistenza medica nel caso si verificano.

Tizanidina contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Tizanidina contiene saccarosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP1A2

L'uso concomitante di tizanidina con potenti inibitori del CYP1A2 come fluvoxamina o ciprofloxacina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Fluvoxamina o ciprofloxacina aumentano l'esposizione a tizanidina in media da 10 a 33 volte, rispettivamente. Gli effetti ipotensivi e sedativi della tizanidina possono aumentare notevolmente.

L'uso concomitante di tizanidina con altri inibitori del CYP1A2 può portare ad un marcato aumento dei livelli sierici di tizanidina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, l'uso concomitante di tizanidina con altri inibitori del CYP1A2 come alcuni antiaritmici (amiodarone, mexiletina, propafenone e verapamil), cimetidina, famotidina, alcuni fluorochinoloni (enoxacina, pefloxacina, norfloxacina), rofecoxib, aciclovir e ticlopidina deve essere evitato. Se il loro uso è clinicamente necessario, i pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si verificano reazioni avverse come ipotensione, bradicardia o eccessiva sonnolenza, la terapia con tizanidina deve essere ridotta o interrotta.

Contraccettivi orali

I contraccettivi ormonali combinati aumentano moderatamente i livelli di tizanidina e potrebbero aumentare i suoi effetti avversi. Se l'uso concomitante è clinicamente necessario, e se si verificano reazioni avverse come ipotensione, bradicardia o eccessiva sonnolenza, la terapia con tizanidina deve essere ridotta o interrotta.

Induttori del CYP1A2

Al contrario degli inibitori del CYP1A2, gli induttori del CYP1A2 possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di tizanidina.

Rifampicina

Rifampicina sembra essere solo un induttore da debole a moderato del CYP1A2. La rilevanza clinica non è chiara. Un piccolo aumento della dose potrebbe essere richiesto se rifampicina viene somministrata a chi assume dosi stabilite di tizanidina.

Farmaci che prolungano l'intervallo QT

L'uso concomitante di più di un farmaco che prolunga l'intervallo QT aumenta il rischio delle torsioni di punta. Pertanto, si consiglia cautela quando tizanidina viene utilizzata in concomitanza.

Antipertensivi

Poiché tizanidina può indurre ipotensione, può potenziare l'effetto dei prodotti antipertensivi, compresi i diuretici; si deve pertanto prestare cautela nei pazienti che assumono prodotti per abbassare la pressione sanguigna.

Si deve prestare cautela anche quando tizanidina viene usata in concomitanza con sostanze che bloccano i β -adrenocettori o con digossina, poiché la combinazione può potenziare l'ipotensione o la bradicardia (vedere paragrafo 4.4).

Altri deprimenti del SNC

Gli effetti sedativi di tizanidina con deprimenti del SNC (per esempio benzodiazepine, oppioidi, antidepressivi triciclici) possono essere potenziati. Monitorare i pazienti che assumono tizanidina con un altro deprimente del SNC per sintomi da eccessiva sedazione.

Alcol

L'alcol aumenta la quantità complessiva di farmaco nel flusso sanguigno dopo una dose di tizanidina. Questo è stato associato ad un aumento delle reazioni avverse di tizanidina. Gli effetti depressivi sul SNC di tizanidina e alcol si addizionano.

Fumo di sigaretta

Il fumo diminuisce i livelli plasmatici di tizanidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di tizanidina in gravidanza non è stata stabilita.

Pertanto, tizanidina non deve essere usata in donne in gravidanza a meno che il beneficio non superi chiaramente il rischio.

Allattamento

La sicurezza di tizanidina nei neonati allattati al seno di madri che ricevono tizanidina non è nota. Tizanidina e/o i suoi metaboliti sono stati trovati nel latte dei roditori (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, tizanidina non deve essere usata nelle madri che allattano a meno che il beneficio non superi chiaramente il rischio.

Fertilità

Gli studi riproduttivi nei ratti e nei conigli indicano che tizanidina non ha un potenziale embrionale o teratogeno, ma a dosi tossiche per la madre di 10-100 mg/kg al giorno tizanidina può ritardare lo sviluppo fetale a causa dei suoi effetti farmacodinamici.

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

Tizanidina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano sonnolenza o vertigini devono essere sconsigliati dall'esercitare attività che richiedono un alto grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Si è riscontrato che molti effetti avversi sono correlati alla dose e la lenta titolazione delle dosi sembra ridurre la frequenza di comparsa.

A dosi basse, come quelle raccomandate per il sollievo degli spasmi muscolari dolorosi, sono stati segnalati sonnolenza, affaticamento, vertigini, secchezza delle fauci, diminuzione della pressione

sanguigna, nausea, disturbi gastrointestinali e aumento degli enzimi epatici, solitamente 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 pronunciate, ma raramente abbastanza gravi da richiedere l'interruzione del trattamento.

b. Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

La tabella sottostante mostra le frequenze delle reazioni avverse che sono state riportate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non Comune	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>				Infezioni Rinite Faringite
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni di ipersensibilità che comprendono anafilassi, angioedema e orticaria ⁽¹⁾
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Disturbi del sonno Insonnia			Stato confusionale ⁽¹⁾ Nervosismo Allucinazioni ⁽¹⁾
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Sonnolenza Torpore ⁽²⁾ Capogiro Affaticamento ⁽²⁾		Cefalea Atassia Discinesia Disartria Sincope ⁽¹⁾ Vertigine ⁽¹⁾
<i>Patologie dell'occhio</i>				Disturbo dell'accomodazione Visione offuscata ⁽¹⁾
<i>Patologie cardiache</i>		Bradycardia Tachicardia		Prolungamento dell'intervallo QT ⁽¹⁾
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione ⁽²⁾		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Bocca secca ⁽²⁾ Disturbi gastrointestinali ⁽²⁾	Nausea ⁽²⁾		Vomito Dolore addominale Costipazione
<i>Patologie epatobiliari</i>				Epatite ⁽¹⁾ Insufficienza epatica ⁽¹⁾
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				Prurito ⁽¹⁾ Eruzione cutanea ⁽¹⁾ Dermatite ⁽¹⁾
<i>Patologie del</i>	Debolezza			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non Comune	Non nota
<i>sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	muscolare			
<i>Patologie renali e urinarie</i>				Pollachiuria Infezione del tratto urinario
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				Anoressia Astenia ⁽¹⁾ Sindrome da interruzione ⁽¹⁾ Malattia simil-influenzale
<i>Esami diagnostici</i>		Pressione arteriosa ridotta	Enzimi epatici aumentati	
⁽¹⁾ Reazioni avverse segnalate nell'esperienza post marketing ⁽²⁾ Con una lenta titolazione verso l'alto della dose di tizanidina, questi effetti non sono solitamente abbastanza gravi da richiedere l'interruzione del trattamento.				

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Allucinazioni

Le allucinazioni sono autolimitanti, senza evidenza di psicosi, e si sono verificate invariabilmente in pazienti che assumevano contemporaneamente sostanze potenzialmente allucinogeni, come ad esempio antidepressivi.

Sindrome da interruzione

Dopo l'interruzione improvvisa di tizanidina, sono stati osservati ipertensione di rimbalzo e tachicardia in caso di utilizzo cronico e/o ad alti dosaggi giornalieri, e/o in concomitanza con farmaci antipertensivi. In casi estremi, l'ipertensione di rimbalzo può condurre a eventi cerebrovascolari (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

d. Popolazione pediatrica

Le segnalazioni di eventi avversi spontanei sono state confrontate in un database di eventi avversi clinici per bambini (≤ 16 anni; n = 99) e adulti (> 16 anni; n = 1.153). La sicurezza generale di tizanidina nel gruppo pediatrico è apparsa buona; tuttavia, il profilo degli eventi avversi è stato diverso da quello degli adulti. Le classi di eventi avversi più comuni nei bambini erano disturbi psichiatrici (52,5%) seguiti da patologie del sistema nervoso (29,3%) e patologie gastrointestinali (16,2%), mentre le classi di eventi avversi più comuni negli adulti erano patologie del sistema nervoso (42,4%), patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (28,6%) e patologie gastrointestinali (21,3%). Gli eventi avversi gravi erano sostanzialmente meno frequenti nei bambini che negli adulti (19,2% vs 45,9%).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica è limitata. In un caso, in cui un paziente adulto aveva ingerito 400 mg di tizanidina, la guarigione è avvenuta senza problemi.

Sintomi

Possono verificarsi nausea, vomito, ipotensione, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT, capogiri, miopia, disturbi respiratori, coma, agitazione e sonnolenza.

Gestione

Sono incluse misure generali di supporto e deve essere fatto un tentativo di rimuovere la sostanza ingerita dal tratto gastrointestinale con una lavanda gastrica o con la somministrazione ripetuta di alte dosi di carbone attivo. Il paziente deve essere ben idratato poiché si prevede che la diuresi forzata acceleri l'eliminazione di tizanidina. L'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema muscolo-scheletrico; rilassanti muscolari; agenti ad azione centrale; altri agenti ad azione centrale
Codice ATC: M03BX02

L'esatto meccanismo d'azione di tizanidina non è stato completamente chiarito. Si ritiene che gli effetti farmacodinamici di tizanidina siano principalmente legati alle sue proprietà di agonista α_2 -adrenergico, anche se il suo legame con i recettori dell'imidazolina può giocare un ruolo. L'effetto predominante di tizanidina sembra verificarsi a livello presinaptico nel midollo spinale, riducendo il rilascio degli aminoacidi eccitatori glutammato e aspartato dal terminale presinaptico degli interneuroni spinali. Ci sono alcune evidenze di un'azione postsinaptica sui recettori eccitatori degli aminoacidi.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tizanidina è assorbita rapidamente e in modo quasi completo. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta entro 1 ora circa dalla somministrazione. La biodisponibilità media assoluta è circa del 34% a causa del marcato metabolismo di primo passaggio. La concentrazione plasmatica massima media (C_{max}) di tizanidina è 12,3 ng/ml dopo somministrazione singola e 15,6 ng/ml dopo somministrazione ripetuta di dosi da 4 mg di tizanidina. La contemporanea assunzione di cibo non influenza in modo rilevante il profilo farmacocinetico di tizanidina. Il cibo aumenta la C_{max} di circa un terzo, ma non ha effetto sull'entità dell'assorbimento (AUC). L'aumento della C_{max} non è considerato clinicamente rilevante.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (VSS) dopo somministrazione i.v. è di 2,6 L/kg. Tizanidina è legata per il 30% alle proteine plasmatiche. Tizanidina ha una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi di 1-20 mg.

Biotrasformazione

Tizanidina è metabolizzata rapidamente e in larga misura (95% circa) a livello epatico. Tizanidina, *in vitro*, risulta principalmente metabolizzata dal CYP1A2. I metaboliti sembrano essere inattivi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione di tizanidina dalla circolazione sistemica è di 2-4 ore. I metaboliti vengono escreti principalmente per via renale (circa il 70% della dose). Solo una piccola quantità di principio attivo viene escretata immodificata attraverso le urine (circa il 4,5%).

Popolazione speciale di pazienti

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; anche l'emivita di eliminazione è risultata prolungata a circa 14 ore, con conseguente marcato aumento (in media circa 6 volte) della biodisponibilità (AUC).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici in questa popolazione. Poiché tizanidina è in larga misura metabolizzata nel fegato dal CYP1A2, la compromissione epatica può portare ad aumentarne l'esposizione sistemica. Tizanidina è controindicata in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3)

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di tizanidina non è stata valutata. Poiché tizanidina è ampiamente metabolizzata nel fegato, ci si aspetta che la compromissione epatica abbia effetti significativi sulla farmacocinetica di tizanidina.

Popolazione pediatrica

Tizanidina non è stata valutata nella popolazione pediatrica.

Anziani (età superiore a 65 anni)

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico specifico per indagare gli effetti dell'età. Il confronto tra i dati farmacocinetici dopo la somministrazione di una singola dose di 6 mg di tizanidina ha mostrato che i soggetti più giovani hanno eliminato il farmaco 4 volte più velocemente dei soggetti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

È stato riscontrato che tizanidina passa nel latte dei ratti che allattano con un rapporto di concentrazione latte-sangue di 1,8:1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (mais)
Macrogol 4000
Acido stearico
Saccarosio
Stearato di magnesio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi in PVC/PVdC/PVC-alluminio contenenti 10, 30, 60, 90, 100 o 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048733012 - 2 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733024 - 2 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733036 - 2 mg compresse, 60 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733048 - 2 mg compresse, 90 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733051 - 2 mg compresse, 100 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733063 - 2 mg compresse, 120 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733075 - 4 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733087 - 4 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733099 - 4 mg compresse, 60 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733101 - 4 mg compresse, 90 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733113 - 4 mg compresse, 100 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL
048733125 - 4 mg compresse, 120 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 Dicembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2021