



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2222

BUENOS AIRES, 19 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015869-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SIRDALUD / TIZANIDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 2 mg; 4 mg; 6 mg; y SIRDALUD SRO / TIZANIDINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 6 mg; 12 mg, autorizado por el Certificado N° 38.521.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2222

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 132 a 161, desglosando de fojas 132 a 141, para la Especialidad Medicinal denominada SIRDALUD / TIZANIDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 2 mg; 4 mg; 6 mg; y SIRDALUD SRO / TIZANIDINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 6 mg; 12 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.521 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015869-11-1

DISPOSICIÓN N° 2222

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2222

ORIGINAL



Novartis
SIRDALUD®
SIRDALUD® SRO
TIZANIDINA (CLORHIDRATO)

Comprimidos / Cápsulas
Venta bajo receta

Sirdalud® 2 mg:

Industria Brasileña. Elaborado en: Novartis Biociencias S.A., Taboão da Serra - São Paulo, Brasil.

Sirdalud® 4 mg:

Industria Argentina. Elaborado en: Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.

FORMULA

Cada comprimido de Sirdalud® 2 mg contiene:

Tizanidina (como clorhidrato 2,288 mg)..... 2 mg
Excipientes: sílice coloidal, ácido esteárico, celulosa microcristalina, lactosa anhidra.....c.s.

Cada comprimido de Sirdalud® 4 mg contiene:

Tizanidina (como clorhidrato 4,576 mg)..... 4 mg
Excipientes: sílice coloidal, ácido esteárico, celulosa microcristalina, lactosa anhidra..... c.s.

Cada comprimido de Sirdalud® 6 mg contiene:

Tizanidina (como clorhidrato 6,864 mg)..... 6 mg
Excipientes: sílice coloidal, ácido esteárico, celulosa microcristalina, lactosa anhidra..... c.s.

Cada cápsula de Sirdalud® SRO 6 mg contiene:

Tizanidina (como clorhidrato 6,864 mg)..... 6 mg
Excipientes: etilcelulosa, goma laca, talco, almidón de maíz, azúcar, dióxido de titanio, gelatina..... c.s.

Cada cápsula de Sirdalud® SRO 12 mg contiene:

Tizanidina (como clorhidrato 13,728 mg)..... 12 mg
Excipientes: etilcelulosa, goma laca, talco, almidón de maíz, azúcar, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, gelatina..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Relajante muscular. Código ATC: M03B X02.

INDICACIONES

Comprimidos

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.

Comprimidos y Cápsulas SRO

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronic
Director Técnico
MN 14840

Espasticidad debida a trastornos neurológicos:

- P. ej.: esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidente cerebrovascular y parálisis cerebral.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

Tizanidina es un relajante del músculo estriado de acción central. Ejerce su efecto principalmente en la médula espinal, donde estimula los receptores α -2 presinápticos e inhibe así la liberación de aminoácidos excitatorios que estimulan los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato). De esta forma, la transmisión de la señal polisináptica en las interneuronas de la médula espinal, que es responsable del excesivo tono muscular, queda inhibida y el tono muscular disminuye. Además de sus propiedades miorrelajantes, tizanidina ejerce un moderado efecto analgésico central.

Propiedades farmacodinámicas

Sirdalud[®] 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, alivia los espasmos y el clonus y puede mejorar la fuerza de las contracciones musculares voluntarias.

La actividad antiespástica (medida por el puntaje de Ashworth y el test del péndulo) y los efectos adversos (frecuencia cardíaca y presión arterial) de Sirdalud[®] están relacionados con las concentraciones plasmáticas de tizanidina [28].

Farmacocinética

Absorción

Tizanidina se absorbe rápida y en forma casi completa, alcanzando una concentración plasmática máxima aproximadamente 1 hora después de la administración. La biodisponibilidad absoluta promedio del comprimido se eleva a alrededor del 34% (CV 38%) debido a un extenso metabolismo de primer paso hepático. La concentración plasmática máxima absoluta (C_{max}) de tizanidina es 12,3 ng/mL (CV 10%) y 15,6 ng/mL (CV 13%) después de una administración única y repetida de dosis de 4 mg, respectivamente.

La ingesta concomitante de alimentos no tiene efectos relevantes sobre el perfil farmacocinético de tizanidina (administrada como comprimidos de 4 mg o cápsulas SRO de 12 mg). Si bien la C_{max} es un tercio mayor luego de la administración de comprimidos con las comidas, esto no es de relevancia clínica, y la absorción no se ve significativamente afectada.

Distribución

El volumen de distribución promedio en estado estacionario luego de la administración I.V. fue de 2,6 L/Kg (CV 21%). El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es del 30%.

Biotransformación/Metabolismo

El fármaco se metaboliza de forma rápida y amplia en el hígado (alrededor del 95%). *In vitro*, tizanidina se metaboliza principalmente por medio del citocromo P450 1A2. Los metabolitos parecen ser inactivos.

Eliminación

Tizanidina se elimina de la circulación general con una vida media terminal de 2 a 4 hs. El fármaco se excreta principalmente por vía renal (aproximadamente 70% de la dosis) en forma de metabolitos; el fármaco inalterado representa sólo un 4,5% del total recuperado en orina [28].



Linealidad

La farmacocinética de la tizanidina es lineal en el rango de dosis de 1 a 20 mg [28].

Biodisponibilidad de las Cápsulas SRO

La liberación sostenida de tizanidina a partir de la administración única de las cápsulas de Sirdalud® SRO 12 mg da como resultado una curva farmacocinética más leve, pues se evitan los elevados picos iniciales, y se mantienen las concentraciones plasmáticas terapéuticas durante 24 horas, en comparación con Sirdalud® comprimidos de 4 mg administrados 3 veces al día. La media de concentraciones plasmáticas máximas se alcanza en unas 8,5 horas y es aproximadamente la mitad (6,6 ng/mL, CV 5%) de aquellas obtenidas cuando se administra Sirdalud® comprimidos de 4 mg 3 veces al día (ver "Absorción"), mientras que la exposición sistémica diaria total permanece inalterada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <25 mL/min)

La media de las concentraciones plasmáticas máximas duplica la que se observa en voluntarios sanos, y la vida media terminal llega a ser de hasta 14 horas aproximadamente, lo cual produce cifras mucho mayores de ABC (aproximadamente 6 veces mayores) (ver "PRECAUCIONES").

Pacientes con insuficiencia hepática

No se llevaron a cabo estudios específicos en esta población. Como la tizanidina es ampliamente metabolizada en el hígado por la enzima CYP1A2, el daño hepático puede aumentar la exposición sistémica de la misma [28]. Sirdalud® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "CONTRAINDICACIONES").

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en esta población [28].

Efectos del género y la raza

El género no tiene relevancia clínica sobre la farmacocinética de tizanidina.

El impacto de la sensibilidad étnica y la raza sobre la farmacocinética de tizanidina no ha sido estudiado.

Estudios clínicos

No se dispone de estudios clínicos recientes para las indicaciones aprobadas de Sirdalud®.

Datos de seguridad preclínica [29]

Toxicidad aguda (tras dosis únicas)

La toxicidad aguda de tizanidina es pequeña. Los signos de sobredosis están relacionados con la acción farmacológica de la sustancia.

Toxicidad crónica y subcrónica (tras dosis repetidas)

En un estudio de toxicidad de 13 semanas de duración realizado en ratas que recibieron dosis diarias medias de 1,7; 8 y 40 mg/Kg por vía oral, los principales hallazgos guardaban relación con la estimulación del SNC (p. ej., excitación motriz, estado de agresividad, temblores y convulsiones) y se producían principalmente cuando la dosis era elevada.



En un estudio de 13 semanas de duración en el que se administraron dosis encapsuladas de 0,15 y 3 mg/Kg/día a perros, así como en otro estudio de 52 semanas de duración en el que se administraron dosis de 0,15; 0,45 y 1,5 mg/Kg/día, se observaron cambios en el ECG y efectos en el SNC con la dosis diaria de 1 mg/Kg o mayor. Se trata en estos casos de efectos farmacológicos exagerados. Los aumentos transitorios de SGPT registrados con dosis iguales o superiores a 1 mg/Kg/día no se vinculaban con alteraciones anatomopatológicas, pero constituían una indicación de que el hígado es un órgano potencialmente vulnerable.

Mutagenesis

Los ensayos realizados *in vitro*, *in vivo* y los estudios citogenéticos no han revelado ningún potencial mutágeno.

Carcinogenesis

No se observaron indicios de poder cancerígeno en las ratas ni en los ratones que recibieron dosis de hasta 9 mg/Kg/día y 16 mg/Kg/día, respectivamente, con el alimento.

Toxicidad en la reproducción

Estudios de la reproducción llevados a cabo en ratas tratadas con dosis de 3 mg/Kg/día y en conejos con dosis de 30 mg/Kg/día no mostraron evidencia de teratogenicidad. Dosis de 10 y 30 mg/Kg/día aumentaron la duración de la gestación en ratas hembras. La pérdida de crías pre y post-natal se vio aumentada y se evidenció retraso en el desarrollo. A estas dosis, se observaron signos marcados de relajación muscular y sedación.

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Sirdalud® tiene un índice terapéutico angosto y gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de tizanidina, por lo que es importante que se realicen ajustes de la dosis para cubrir las necesidades del paciente [27,28].

Comenzar con una dosis baja de 2 mg 3 veces al día puede minimizar el riesgo de efectos adversos [27]. La dosis debe aumentarse cuidadosamente de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

Alivio de los espasmos musculares dolorosos

Comprimidos

La dosis usual es de 2 a 4 mg, 3 veces al día en forma de comprimidos. En casos graves, se puede administrar una dosis suplementaria de 2 ó 4 mg preferentemente por las noches para minimizar la sedación.

Espasticidad debida a trastornos neurológicos

Comprimidos

La dosis diaria inicial no deberá exceder los 6 mg, repartidos en 3 tomas. Se puede incrementar progresivamente la dosis 1 ó 2 veces por semana, a razón de 2 a 4 mg por vez. La respuesta terapéutica óptima se suele alcanzar con una dosis diaria que oscila entre 12 y 24 mg, repartida en 3 ó 4 tomas administradas a intervalos regulares. No debe excederse la dosis diaria de 36 mg.

Cápsulas SRO

Se recomienda comenzar con una dosis inicial de una cápsula de 6 mg, 1 vez al día; en caso necesario se aumentará paulatinamente la dosis diaria a razón de una cápsula de 6 mg 1 ó 2 veces por semana. La gama de la dosis habitual oscila entre los 6 y los 24 mg una vez al día. La



experiencia clínica indica que la dosis óptima para la mayoría de los pacientes es de 12 mg una vez al día, es decir, 2 cápsulas de 6 mg o 1 cápsula de 12 mg, y que rara vez se requieren 24 mg.

Pediatría

La experiencia en el uso de Sirdalud® en menores de 18 años de edad es limitada, por lo que no se recomienda su administración en esta población de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en el uso de Sirdalud® en los ancianos es limitada [27,28]. Por ello, se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis más baja y aumentarla en pequeños pasos según la tolerabilidad y la eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina <25 mL/min.), 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 la dosis diaria antes de aumentar la frecuencia de administración (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Pacientes con insuficiencia hepática

El uso de Sirdalud® en pacientes con trastornos hepáticos severos está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES").

Debido a que Sirdalud® es extensamente metabolizado en el hígado, existen datos limitados sobre esta población (ver "Farmacocinética"). Su uso ha sido asociado con anomalías reversibles en las pruebas de función hepática (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS"). Sirdalud® debería usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cualquier tratamiento debe ser comenzado con la dosis mínima. Posteriormente, los incrementos de la dosis deberían realizarse con precaución y de acuerdo a la tolerancia del paciente [27].

Discontinuación del tratamiento

Si Sirdalud® debe discontinuarse, la dosis debe ser retirada de manera gradual, particularmente en pacientes que han recibido altas dosis por un largo período de tiempo, para evitar o minimizar el riesgo de hipertensión de rebote y taquicardia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia hepática severa (ver "Farmacocinética").

Está contraindicado el uso concomitante de tizanidina con inhibidores potentes del CYP 1A2, como la fluvoxamina o ciprofloxacina (ver "Interacciones").

Hipersensibilidad conocida a tizanidina o a cualquiera de los excipientes (ver "FORMULA").

ADVERTENCIAS

Disfunción hepática

Se han informado casos de disfunción hepática con el uso de tizanidina, aunque rara vez con dosis diarias de hasta 12 mg; por este motivo, durante el primer cuatrimestre de su administración se recomienda el control mensual, mediante tests de función hepática, en pacientes que reciben dosis de 12 mg o superiores y en pacientes con síntomas clínicos indicadores de disfunción hepática tales como náuseas de origen desconocido, anorexia o cansancio. El

tratamiento con Sirdalud® debe interrumpirse si las concentraciones plasmáticas de la SGPT o la SGOT se sitúan de modo persistente tres veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores.

Inhibidores del CYP

El uso concomitante de Sirdalud® con inhibidores moderados de CYP1A2 no está recomendado (ver “Interacciones”).

Debe prestarse especial atención cuando Sirdalud® es administrado con drogas que aumentan el intervalo QT (ver “Interacciones”) [27].

PRECAUCIONES

Hipotensión

Puede ocurrir hipotensión durante el tratamiento con Sirdalud® (ver “REACCIONES ADVERSAS”) y también como resultado de interacciones farmacológicas con inhibidores del CYP1A2 o antihipertensivos (ver “Interacciones”). También se han observado manifestaciones importantes de hipotensión, como lipotimia y colapso circulatorio.

Síndrome de abstinencia

Se han observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la retirada brusca de Sirdalud®, cuando éste se utilizó de forma crónica o en dosis elevadas o junto con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede traer aparejado un accidente cerebrovascular. La administración de Sirdalud® no debe suspenderse bruscamente, sino de forma gradual (ver “POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION” y “REACCIONES ADVERSAS”).

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal (*clearance* de creatinina <25 mL/min.), la exposición sistémica a tizanidina puede aumentar hasta 6 veces comparado con pacientes con función renal normal. Por ello se recomienda iniciar el tratamiento con 2 mg, una vez al día (ver “POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “Farmacocinética”).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

Los pacientes que noten somnolencia, mareos u otros signos o síntomas de hipotensión deben abstenerse de ejercer actividades que requieran un elevado grado de vigilancia, como son la conducción de vehículos o el manejo de máquinas.

Interacciones

La administración simultánea de fármacos que pueden inhibir la actividad del CYP1A2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tizanidina (ver “Farmacocinética”). Las mayores concentraciones plasmáticas de tizanidina pueden producir síntomas de sobredosis, como la prolongación del intervalo QT(c) (ver “SOBREDOSIFICACION”).

La administración concomitante de drogas inductoras del CYP1A2 puede disminuir los niveles plasmáticos de tizanidina (ver “Farmacocinética”). La disminución de los niveles plasmáticos de tizanidina puede reducir los efectos terapéuticos de Sirdalud® [28].

Interacciones observadas que resultan en una contraindicación

La administración simultánea de Sirdalud® junto con fluvoxamina o ciprofloxacina, ambos inhibidores del CYP450 1A2 en los seres humanos, está contraindicada. El ABC de tizanidina aumentó unas 33 veces cuando Sirdalud® se asociaba con fluvoxamina y unas 10 veces cuando Sirdalud® se asociaba con ciprofloxacina (ver “CONTRAINDICACIONES”). Ello puede dar como

resultado una hipotensión clínicamente prolongada y significativa, acompañada de somnolencia, mareos y disminución de la función psicomotriz (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Interacciones observadas que llevan a desaconsejar la coadministración

No se recomienda la administración de Sirdalud® con otros inhibidores CYP1A2 tales como antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, fluoroquinolonas (enoxacina, pefloxacina, norfloxacina), rofecoxib, anticonceptivos orales, y ticlopidina.

Interacciones que deben tenerse en consideración

Debe tenerse precaución cuando Sirdalud® sea administrado con drogas que prolongan el intervalo QT (incluyendo – pero no limitado a – cisapride, amitriptilina y azitromicina) (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES") [28].

Antihipertensivos

En ciertas ocasiones, el uso simultáneo de Sirdalud® con antihipertensivos, incluidos los diuréticos, puede producir hipotensión (ver "ADVERTENCIAS") y bradicardia. En algunos pacientes, se han observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la interrupción brusca de la administración de Sirdalud®, cuando ésta se administraba con un fármaco antihipertensivo. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede producir un accidente cerebrovascular (ver "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").

Rifampicina

La administración concomitante de Sirdalud® con rifampicina resulta en una disminución del 50% en las concentraciones de tizanidina. Por ello, el efecto terapéutico de Sirdalud® puede verse reducido durante el tratamiento con rifampicina, lo cual puede ser de importancia clínica en algunos pacientes. La coadministración a largo plazo debe ser evitada y de ser considerada, puede requerirse un cuidadoso ajuste de la dosis (aumento) [28].

Humo de cigarrillos

La administración de Sirdalud® en fumadores masculinos (> 10 cigarrillos/día) resulta en un descenso de cerca del 30% en la exposición sistémica a tizanidina. La terapia de largo plazo con Sirdalud® en fumadores masculinos (> 10 cigarrillos/día) puede requerir dosis mayores que las dosis promedio [28].

Alcohol

Durante la terapia con Sirdalud®, el consumo de alcohol debe ser minimizado o evitado debido a que puede aumentar el riesgo de eventos adversos (p. ej.: sedación e hipotensión). Los efectos depresores del SNC del alcohol pueden ser potenciados por Sirdalud® [28].

Interacciones anticipadas para tener en consideración

Los sedantes e hipnóticos (p. ej.: benzodiazepina o baclofeno) y otras drogas como antihistamínicos pueden también aumentar la acción sedante de tizanidina [28].

Sirdalud® debe ser evitado cuando se utilicen otros agonistas α -2-adrenérgicos (como clonidina) debido a su potencial efecto hipotensor aditivo [28].

Embarazo

2222
ORIGINAL



Debido a que no existen estudios controlados en mujeres embarazadas, se aconseja no usar durante el embarazo, a menos que los efectos beneficiosos sean claramente superiores a los riesgos.

Lactancia

Sólo pequeñas cantidades de tizanidina se excretan en leche materna en rata. Debido a que no se dispone de datos en humanos, Sirdalud® no debe administrarse a mujeres que se encuentren amamantando.

Fertilidad

No se observó ninguna alteración en la fertilidad de ratas macho con dosis de 10 mg/Kg/día y de ratas hembra con 3 mg/Kg/día. La fertilidad se vio reducida en ratas macho que recibían 30 mg/Kg/día y en ratas hembra que recibían 10 mg/Kg/día. A estas dosis, se observaron efectos sobre la conducta de la madre y signos clínicos que incluían sedación marcada, pérdida de peso y ataxia [29].

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas obtenidas de estudios clínicos (ver "Tabla 1") se han ordenado de acuerdo al sistema de órganos según MedDRA. Por cada sistema de órganos, las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, empezando por las más habituales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad. Adicionalmente, se provee la siguiente convención de frecuencia (CIOMS III) para cada reacción adversa: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$).

Tabla 1 [27]

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: insomnio, trastornos del sueño.

Trastornos del sistema nervioso central:

Muy frecuentes: somnolencia, mareos.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: bradicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: trastornos gastrointestinales, sequedad en la boca.

Frecuentes: náuseas.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo:

Muy frecuentes: debilidad muscular.

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:

Muy frecuentes: fatiga.

Exámenes complementarios:

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director Técnico
MN 14840

Frecuentes: descenso de la tensión arterial, aumento de las transaminasas hepáticas.

A dosis bajas, como las que se recomiendan para el alivio de los espasmos musculares dolorosos, se han notificado reacciones adversas, generalmente leves y transitorias, de somnolencia, fatiga, sequedad de boca, descenso de la tensión arterial, náuseas, malestar gastrointestinal y aumento de las transaminasas.

Con las dosis superiores que se recomiendan para el tratamiento de la espasticidad, las reacciones adversas que se observan a dosis inferiores se vuelven más frecuentes y pronunciadas, pero raras veces son lo suficientemente graves como para requerir la suspensión del tratamiento. Además, pueden aparecer las siguientes reacciones adversas: hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, insomnio, trastornos del sueño, alucinaciones, hepatitis.

Reacciones adversas post-comercialización (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido obtenidas de la experiencia post-marketing de Sirdalud® a través de reportes espontáneos, y de casos de la literatura. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria y que se basa en una población de tamaño indeterminado y están sujetas a factores confusos, no siempre es posible efectuar una estimación fiable de su frecuencia (por ello se las lista como de frecuencia desconocida) o establecer una relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas se encuentran clasificadas según sistemas de órganos según MedDRA. Las reacciones adversas están listadas de acuerdo a sistemas de órganos según MedDRA.

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, estado confusional [27].

Trastornos del sistema nervioso: vértigo [27].

Trastornos vasculares: síncope [27].

Trastornos oculares: visión borrosa [27].

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, falla hepática.

Trastornos generales: astenia, síndrome de abstinencia [27].

Síndrome de abstinencia

Se han observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la retirada brusca de Sirdalud®. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede traer aparejado un accidente cerebrovascular. La administración de tizanidina no debe suspenderse bruscamente, sino de forma gradual (ver "ADVERTENCIAS" e "Interacciones").

SOBREDOSIFICACION

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

- 9 -

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncic
Director Técnico
MN 14840

**Sirdalud® 2 mg:**

Envases conteniendo 15 comprimidos.

Sirdalud® 4 mg:

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Sirdalud® 6 mg:

No se encuentra disponible para comercialización en Argentina.

Sirdalud® SRO 6 mg, Sirdalud® SRO 12 mg:

No se encuentra disponible para comercialización en Argentina.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 38.521

®Marca Registrada

Sirdalud® 2 mg:

Industria Brasileña. Elaborado en: Novartis Biociencias S.A., Taboão da Serra - São Paulo, Brasil.

Sirdalud® 4 mg:

Industria Argentina. Elaborado en: Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronec - Químico, Farmacéutico.

CDS: 16/12/2010.

- 10 -

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronec
Director Técnico
MN 14840