



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2560

BUENOS AIRES, 30 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002489-13-1 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; 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 103 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.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2560

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 47 a 91, desglosando de fojas 47 a 61, para la Especialidad Medicinal denominada SIRDALUD / TIZANIDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 2 mg; 4 mg; 6 mg; 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 prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002489-13-1

DISPOSICIÓN N° 2560

nc

2

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

2560



Novartis  
SIRDALUD® Comprimidos  
SIRDALUD® SRO Cápsulas  
TIZANIDINA (CLORHIDRATO)

ORIGINAL

Venta bajo receta

Sirdalud® 2 mg  
Sirdalud® 4 mg

Industria Brasileña.  
Industria 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**

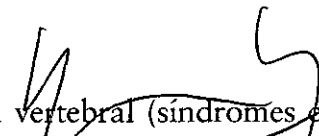
Relajante muscular, Otros agentes de acción central. Código ATC: M03B X02.

**INDICACIONES**

**Comprimidos**

Tratamiento de espasmos musculares dolorosos:

- Asociados a trastornos estáticos y funcionales de la columna vertebral (síndromes cervicales y lumbares).

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

- Tras intervención quirúrgica, p. ej., en el caso de hernia de disco intervertebral o de osteoartritis de la cadera.

### Comprimidos y Cápsulas SRO

Tratamiento de 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

### 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  $\alpha$ -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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> están relacionados con las concentraciones plasmáticas de tizanidina.

### 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 una dosis de 4 mg, respectivamente.

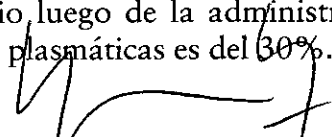
La ingesta concomitante de alimentos no tiene efectos relevantes sobre el perfil farmacocinético de tizanidina (administrada como comprimidos de 4 mg o cápsulas SRO de 12 mg). Si bien la  $C_{max}$  es un tercio mayor luego de la administración de comprimidos con las comidas, esto no es de relevancia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

#### Distribución

El volumen de distribución promedio ( $V_{ss}$ ) 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%.



- 2 -



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

### *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.

### **Linealidad**

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

### **Biodisponibilidad de las Cápsulas SRO**

La administración de la formulación de liberación sostenida, 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. Luego de la administración de Sirdalud® SRO 12 mg, 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 tizanidina es ampliamente metabolizada en el hígado por la enzima CYP1A2, el daño hepático puede aumentar la exposición sistémica de la misma. Sirdalud® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "CONTRAINDICACIONES").

#### *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)*

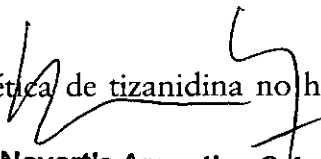
Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en esta población.

### *Efectos del género*

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

### *Sensibilidad étnica*

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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

### Estudios clínicos

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

### Datos de seguridad preclínica

#### *Toxicidad aguda*

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

#### *Toxicidad crónica y subcrónica*

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 Sistema Nervioso Central (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 0,3; 1 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 (ALT) 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 se requiere que se realicen ajustes de la dosis para cubrir las necesidades del paciente.

Comenzar con una dosis baja de 2 mg 3 veces al día puede minimizar el riesgo de efectos adversos. 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 ó 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 (≥65 años)

La experiencia en el uso de Sirdalud® en los ancianos es limitada. 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 concentración 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").

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

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.

### 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 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 monitoreo 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 SGPT o SGOT se sitúan de modo persistente tres veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores.

#### Inhibidores del CYP

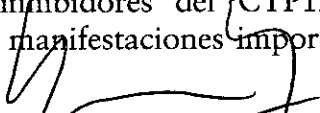
El uso concomitante de Sirdalud® con inhibidores moderados de CYP1A2 no está recomendado (ver "Interacciones").

Debe prestarse especial atención cuando Sirdalud® es administrado con drogas que aumentan el intervalo QT (ver "Interacciones").

### 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.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



### 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®.

### *Interacciones observadas que resultan en una contraindicación*

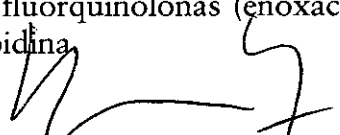
La administración simultánea de Sirdalud® junto con fluvoxamina o ciprofloxacina, ambos inhibidores del CYP450 1A2 en los seres humanos, está contraindicada. El ABC de tizanidina aumentó unas 33 veces cuando Sirdalud® se asociaba con fluvoxamina y unas 10 veces cuando Sirdalud® se asociaba con ciprofloxacina (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"). Las mayores concentraciones plasmáticas de tizanidina pueden producir síntomas de sobredosis, como la prolongación del intervalo QT(c) (ver "SOBREDOSIFICACION").

### *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, fluorquinolonas (enoxacina, pefloxacina, norfloxacina), rofecoxib, anticonceptivos orales, y ticlopidina.

### *Interacciones que deben tenerse en consideración*

- 7 -

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

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”).

### 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 la 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).

### Humo de cigarrillos

La administración de Sirdalud® en fumadores (> 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 grandes fumadores puede requerir dosis mayores que las dosis promedio.

### 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®.

### *Interacciones anticipadas para tener en consideración*

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

Sirdalud® debe ser evitado cuando se utilicen otros agonistas  $\alpha$ -2-adrenérgicos (como clonidina) debido a su potencial efecto hipotensor aditivo.

### **Mujeres en edad fértil, Embarazo y Lactancia**

#### **Mujeres en edad fértil**

No existen datos que soporten alguna recomendación especial para mujeres en edad fértil.

#### **Embarazo**

Debido a que la experiencia con Sirdalud® en mujeres embarazadas es limitada, se aconseja no usar este medicamento durante el embarazo, a menos que los efectos beneficiosos sean claramente superiores a los riesgos. (Ver Datos de seguridad preclínica).

- 8 -

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

## 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 en período de lactancia.

## 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.

## REACCIONES ADVERSAS

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, tales como somnolencia, fatiga, mareos, 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.

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

#### 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:



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

*Muy frecuentes:* debilidad muscular.

**Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:**

*Muy frecuentes:* fatiga.

**Exámenes complementarios:**

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

### **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

**Trastornos del sistema nervioso:** vértigo

**Trastornos vasculares:** síncope

**Trastornos oculares:** visión borrosa

**Trastornos hepatobiliares:** hepatitis, falla hepática.

**Trastornos generales:** astenia, síndrome de abstinencia.

### **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**

En los pocos casos reportados recibidos de sobredosis de Sirdalud®, la recuperación fue completa, incluyendo un paciente que ingirió 400 mg Sirdalud®.

### **Síntomas**

Náuseas, vómitos, hipotensión, prolongación del intervalo QT(c), mareos, somnolencia, miosis, inquietud, dificultad respiratoria, coma.

### **Tratamiento**

Se recomienda eliminar el fármaco ingerido por la administración repetida de altas dosis de carbón activado. Se espera que la diuresis forzada acelere la eliminación de Sirdalud®. El tratamiento posterior debe ser sintomático.

- 10 -

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

*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*

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.  
Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.  
Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.  
Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

### Contenidos del prospecto para el paciente

1. ¿Qué es Sirdalud® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Sirdalud®
3. ¿Cómo tomar Sirdalud®?
4. Posibles efectos adversos

#### 1. ¿Qué es Sirdalud® y para qué se utiliza?

Sirdalud® contiene el ingrediente activo tizanidina clorhidrato. Esta sustancia reduce el exceso de tono muscular.

El ingrediente activo de Sirdalud®/Sirdalud® SRO (tizanidina) es un relajante muscular que actúa principalmente sobre la columna vertebral para reducir el exceso de tono muscular.

Los comprimidos de Sirdalud® se utilizan para tratar contracciones musculares involuntarias y dolorosas (espasmos):

- Asociadas a trastornos de la columna vertebral, como lumbalgia y tortícolis.
- Posteriormente a una cirugía, como por ejemplo para hernia de disco o enfermedad inflamatoria crónica de la cadera.

#### Cómo actúa Sirdalud®/Sirdalud® SRO

Los comprimidos de Sirdalud® y las cápsulas SRO se utilizan para el tratamiento del aumento del tono muscular causado por trastornos neurológicos tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, enfermedades degenerativas de la columna, accidente cerebro vascular y parálisis cerebral.

#### 2. Antes de tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO

No tome Sirdalud®/Sirdalud®SRO

- Si es alérgico (hipersensibilidad) a Sirdalud® (tizanidina) o a cualquiera de los componentes de Sirdalud®/Sirdalud®SRO.
- Si presenta algún problema serio del hígado.
- Si está tomando medicamentos que contengan fluvoxamina (utilizada para tratar la depresión).
- Si está tomando medicamentos que contengan ciprofloxacina (antibiótico para tratar infecciones).

Si presenta alguna de las condiciones que arriba se mencionan, informe a su médico sin tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO.

#### Tenga especial cuidado cuando tome Sirdalud®/Sirdalud®SRO

- Antes de empezar a tomar Sirdalud®, informe a su médico si está o estuvo tomando otros medicamentos (ver "Uso de otros medicamentos").
- Sirdalud® puede inducir síntomas de hipotensión severa (baja presión sanguínea) tales como pérdida del conocimiento y colapso circulatorio.
- No modifique ni abandone el tratamiento sin antes consultar a su médico (ver "Si deja de tomar Sirdalud®").
- Si padece algún síntoma de disfunción hepática (como por ejemplo, náuseas inexplicables, pérdida de apetito (anorexia) o fatiga, informe a su médico, quien le realizará un análisis de sangre para controlar la función de su hígado y determinar si debe o no continuar el tratamiento con Sirdalud®. Su médico controlará su función hepática cuando utilice dosis diarias de 12 mg o más.
- Si padece problemas de riñones. En este caso su médico podría decidir disminuirle la dosis de Sirdalud®/Sirdalud®SRO.

Si presenta alguna de las condiciones que arriba se mencionan, informe a su médico antes de empezar a tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO.

#### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está o estuvo tomando otros medicamentos recientemente. Recuerde también aquellos que no le hayan sido recetados por un médico.

Es fundamental que le diga a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Antiarrítmicos (utilizados para tratar la alteración del latido cardíaco) y otros medicamentos que puedan causar un efecto indeseado sobre la función cardíaca, denominado 'prolongación del intervalo QT'.
- Cimetidina (utilizada para tratar la úlcera duodenal o gástrica).
- Fluoroquinolonas y Rifampicina (antibióticos utilizados para tratar infecciones),
- Rofecoxib (utilizado para aliviar el dolor y la inflamación).
- Anticonceptivos orales.
- Ticlopidina (utilizada para reducir el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular).
- Medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta, incluyendo diuréticos.
- Medicamentos para ayudar a conciliar el sueño o analgésicos potentes, ya que su efecto sedativo podría aumentar con el uso de Sirdalud®.
- Si fuma muchos cigarrillos por día (más de 10 al día).

Dado que el consumo de alcohol puede intensificar el efecto sedativo de Sirdalud, se recomienda evitar su consumo mientras esté tomando Sirdalud®/Sirdalud®SRO.

#### Pacientes de edad avanzada

Se aconseja precaución al utilizar Sirdalud®/Sirdalud®SRO en pacientes mayores.

#### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Sirdalud®/Sirdalud®SRO en niños.

- 12 -

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

### Embarazo y lactancia

Usted no debe tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO si está embarazada, salvo que sea claramente necesario. Si llegara a quedar embarazada mientras toma Sirdalud/Sirdalud MR, hable con su médico para que le informe si puede seguir tomando este medicamento durante el embarazo. Si está en período de lactancia no debe utilizar Sirdalud®/Sirdalud®SRO. Su médico hablará con usted sobre el posible riesgo de tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO durante la lactancia. Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

### Conducción y uso de máquinas

Si durante el tratamiento con Sirdalud®/Sirdalud®SRO siente mareos o presenta síntomas de hipotensión (como por ejemplo, sensación de frío, sudor, confusión) deberá evitar manejar vehículos o utilizar máquinas.

### 3. Cómo tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO

Siga atentamente las indicaciones de su médico. No exceda la dosis recomendada.

#### Cuánto Sirdalud®/Sirdalud®SRO tomar

La dosis se ajustará a sus necesidades particulares.

#### Alivio de contracciones musculares involuntarias dolorosas (espasmos)

##### Comprimidos

En general, la dosis debe ser de 2 a 4 mg tres veces al día. En condiciones graves, podrá administrarse una dosis adicional de 2 a 4 mg por la noche.

#### Aumento del tono muscular debido a trastornos neurológicos

##### Comprimidos

En general, la dosis inicial no debe superar los 6 mg administrados en 3 dosis separadas. Esta dosis puede aumentarse de 2 a 4 mg de manera escalonada a intervalos de media o una semana. La respuesta óptima por lo general se alcanza con una toma diaria de entre 12 a 24 mg administrada en 3 o 4 dosis a iguales intervalos. La dosis diaria de 36 mg no debe ser excedida.

##### Cápsulas SRO

En general, la dosis inicial recomendada es una cápsula de 6 mg una vez al día, la cual puede aumentarse de manera escalonada a una cápsula de 6 mg a intervalos de media o una semana hasta un máximo de 24 mg al día. No obstante, la dosis de 12 mg una vez al día (dos cápsulas de 6 mg o una de 12 mg) demostró ser la dosis óptima para la mayoría de los pacientes.

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Sirdalud® o cápsulas de SRO tomar.

En base al modo en que usted responda al tratamiento, su médico podrá sugerirle tomar una dosis más alta o más baja.

#### Cuándo y cómo tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO

Comprimidos de Sirdalud®: los comprimidos deben tomarse tres veces al día. En condiciones graves, es posible que su médico le indique tomar una dosis adicional por la noche.

Cápsulas de Sirdalud® SRO: Las cápsulas SRO deben tomarse una vez al día. La liberación lenta del ingrediente activo, derivada de la formulación modificada, hace que la cápsula pueda administrarse una vez al día.

#### Si toma más Sirdalud®/Sirdalud®SRO del que debiera

Si por accidente tomó demasiados comprimidos de Sirdalud® o cápsulas de SRO, informe a su médico de inmediato. Es posible que requiera asistencia médica.

**Si olvidó tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO**

Si se olvida de tomar una dosis, tómla tan pronto lo recuerde, pero no lo haga si faltan menos de 2 horas para su próxima dosis. En este caso tome la próxima dosis en el horario habitual.

**Si deja de tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO**

No modifique ni interrumpa abruptamente el tratamiento sin antes consultar a su médico, quien podrá decidir reducir la dosis gradualmente antes de suspender su tratamiento definitivamente. Esto es para prevenir que su condición empeore y reducir el riesgo de síntomas de abstinencia tales como la hipertensión (presión sanguínea alta, dolor de cabeza, mareo), taquicardia (ritmo cardíaco acelerado).

**4. Efectos adversos posibles**

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes que reciben tratamiento con Sirdalud®/Sirdalud®SRO pueden presentar algunos efectos secundarios.

A las dosis bajas que se recomiendan para el tratamiento de las contracciones involuntarias del músculo, los efectos adversos son por lo general leves y de corta duración. Los mismos incluyen: somnolencia, fatiga, mareos, sequedad bucal, náuseas, malestar estomacal, cambios temporales en las transaminasas séricas y un pequeño descenso de la presión sanguínea.

A las dosis altas recomendadas para el tratamiento del aumento del tono muscular causado por trastornos neurológicos, los efectos adversos son más frecuentes y marcados, aunque raramente lo suficientemente serios como para interrumpir el tratamiento. Además, pueden presentarse: debilidad muscular, trastornos del sueño y alucinaciones. También se observó baja presión sanguínea y bajo ritmo cardíaco. Los casos reportados de hepatitis e insuficiencia hepática fueron muy poco frecuentes. Si usted presenta náuseas inexplicables o cansancio severo, informe a su médico.

Algunos efectos adversos pueden ser serios

- Hepatitis, insuficiencia hepática, hipotensión, alucinaciones, estado confusional
- Si presenta cualquiera de estos efectos secundarios, informe a su médico de inmediato.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Los siguientes efectos adversos pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes.

- Somnolencia, fatiga, mareos, malestar estomacal, sequedad bucal, debilidad muscular
- Si cualquiera de estos efectos secundarios lo afecta seriamente, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son frecuentes

Los siguientes efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 pacientes.

- Descenso de la presión sanguínea, aumento temporal de las transaminasas séricas, falta de sueño, trastornos del sueño

Si cualquiera de estos efectos adversos lo afecta seriamente, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Los siguientes efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 1000 pacientes.

- Bajo ritmo cardíaco

Si cualquiera de estos efectos adversos lo afecta seriamente, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son raros

Los siguientes efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 10000 pacientes.

- 14 -

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521



- Nauseas

Si cualquiera de estos efectos adversos lo afecta seriamente, informe a su médico.

Otros efectos adversos reportados

- Desmayo (síncope), pérdida de energía, visión borrosa, vértigo.
- Síntomas que deriven de la suspensión repentina del medicamento (síndrome de abstinencia), tal como se explica en la Sección ("Si deja de tomar Sirdalud®/Sirdalud®SRO").

Si cualquiera de estos síntomas lo afecta seriamente, informe a su médico.

Si nota cualquier otro efecto secundario que no se mencione en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## PRESENTACIONES

**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 Biotecnologias 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 Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 24/12/12

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado