

SIRDALUD®

cloridrato de tizanidina

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos. Embalagem com 30 comprimidos sulcados de 2 mg.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido de 2 mg contém: 2,28 mg de cloridrato de tizanidina, equivalente a 2 mg de tizanidina.

Excipientes: lactose, ácido esteárico, ácido silfícico coloidal e celulose microcristalina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: a substância ativa de SIRDALUD - cloridrato de tizanidina - atua como relaxante muscular de ação central.

SIRDALUD é utilizado no tratamento da dor decorrente de contraturas musculares, como, por exemplo, dor nas costas e torcicolo, e após cirurgias de correção de hérnias de disco ou doença inflamatória crônica do quadril, por exemplo.

SIRDALUD é utilizado para tratar aumentos do tônus muscular devido a distúrbios neurológicos (por exemplo, esclerose múltipla, mielopatia crônica, doenças degenerativas da medula espinhal, acidente vascular cerebral e paralisia cerebral).

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: SIRDALUD não deve ser administrado a mulheres grávidas. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. SIRDALUD não deve ser utilizado durante a amamentação. Informe ao seu médico se estiver amamentando. Seu médico discutirá com você o risco potencial do uso de SIRDALUD durante a gravidez ou a lactação.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Se você se esquecer de tomar o medicamento, tome-o assim que se lembrar. Entretanto, não o tome caso faltem menos de duas horas para a próxima administração. Neste caso, tome a próxima dose no horário usual. Não altere ou interrompa o tratamento sem primeiro perguntar ao seu médico. Seu médico pode querer reduzir a dosagem gradualmente antes de interromper completamente o tratamento. Isso é para prevenir qualquer piora da sua condição e reduzir o risco dos sintomas decorrentes da parada abrupta, tais como hipertensão (pressão sanguínea alta, dor de cabeça, tontura), taquicardia (batimento do coração acelerado). Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: SIRDALUD pode causar certas reações adversas em algumas pessoas.

Com doses baixas, como as recomendadas para tratamento de dor relacionada a contraturas musculares, os efeitos adversos são geralmente leves e transitórios e incluem: sonolência, fadiga,

tontura, boca seca, náuseas, distúrbios gastrintestinais, aumento transitório das transaminases séricas e discreta diminuição da pressão arterial.

Com doses mais elevadas, como as recomendadas em distúrbios neurológicos, os efeitos adversos acima são mais frequentes e acentuados, mas raramente são graves o suficiente para requerer a suspensão do tratamento. Adicionalmente, podem ocorrer: fraqueza muscular, distúrbios do sono e alucinações. Foi observada diminuição da pressão arterial e dos batimentos do coração. Muito raramente foi relatada hepatite e falência do fígado. Avise seu médico caso apresente náuseas, perda de peso ou cansaço intenso inexplicáveis. Se qualquer dessas reações adversas afetar você gravemente, avise seu médico. Se você notar qualquer outra reação adversa não mencionada nessa bula, informe ao seu médico. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento, lembre-se também daqueles não prescritos por um médico. É particularmente importante que você informe ao seu médico se você está tomando qualquer um dos seguintes medicamentos: anti-hipertensivos, incluindo diuréticos (utilizados no tratamento de pressão alta); medicamentos que induzam o sono ou analgésicos potentes, pois o efeito sedativo pode ser aumentado pelo uso de SIRDALUD; antiarrítmicos (utilizados para tratar batimentos irregulares do coração); cimetidina (utilizada no tratamento de úlceras duodenais ou gástricas); fluorquinolonas (antibióticos utilizados no tratamento de infecções); rofecoxibe (utilizado na redução de dor e inflamação), contraceptivos orais; ticlopidina (utilizada para reduzir o risco de derrame cerebral). Evite ingerir álcool durante o tratamento com SIRDALUD, pois o álcool pode acentuar o efeito sedativo deste medicamento.

Contra-indicações e precauções: SIRDALUD é contra-indicado: no caso de alergia à tizanidina ou a qualquer componente da formulação listado nessa bula; em casos de problemas graves no fígado; no uso concomitante com medicamentos que contenham fluvoxamina (utilizada no tratamento da depressão); uso concomitante com medicamentos que contenham ciprofloxacino (antibiótico utilizado no tratamento de infecções) e em crianças. Se você acha que pode ser alérgico, peça auxílio ao seu médico. Tenha cuidado especial: antes de tomar SIRDALUD, avise o seu médico se você está tomando ou recentemente tomou outros medicamentos (veja “Ingestão concomitante com outras substâncias”); SIRDALUD pode induzir hipotensão grave (pressão sanguínea baixa) manifestações como perda de consciência e colapso circulatório; não altere ou interrompa o tratamento sem primeiro perguntar ao seu médico (veja “Interrupção do tratamento”); se você sentir qualquer um dos sintomas de disfunção do fígado, por exemplo, náusea, perda de apetite (anorexia) ou cansaço inexplicáveis, avise o seu médico; ele fará testes sanguíneos para monitorar a função do seu fígado e decidirá se você continuará ou não o tratamento com SIRDALUD – seu médico irá monitorar a função do seu fígado se você estiver recebendo doses diárias maiores ou iguais a 12 mg; se você apresentar problemas nos rins, informe ao seu médico, pois ele poderá precisar diminuir a dose de SIRDALUD. Informe seu médico caso você tenha intolerância grave a açúcares derivados do leite (por exemplo, lactose), uma vez que SIRDALUD contém lactose. Deve-se ter cautela na administração de SIRDALUD em pacientes idosos. SIRDALUD pode causar tontura ou sintomas de hipotensão (por exemplo, suor frio, delírio); se isto ocorrer, você não deve dirigir veículos e/ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Propriedades farmacodinâmicas

A tizanidina é um relaxante muscular esquelético que atua de forma central. O seu principal local de ação é a medula espinhal, onde evidências sugerem que, pela estimulação de receptores alfa₂ pré-sinápticos, ocorre inibição da liberação de aminoácidos excitatórios que estimulam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A transmissão do sinal polissináptico aos interneurônios espinhais, os quais são responsáveis pelo tônus muscular excessivo, é então inibida e o tônus muscular é reduzido. Adicionalmente às propriedades miorrelaxantes, a tizanidina também exerce um efeito analgésico central moderado.

SIRDALUD é eficaz tanto contra os espasmos musculares dolorosos agudos como contra a espasticidade crônica de origem espinhal e cerebral. Reduz a resistência a movimentos passivos, alivia os espasmos e o clônus e melhora a força muscular voluntária.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade

A tizanidina é absorvida de forma rápida e quase completa, atingindo picos de concentração plasmática aproximadamente uma hora após a administração da dose. A biodisponibilidade absoluta média é cerca de 34% por causa do extenso metabolismo de primeira passagem.

Distribuição

O volume médio de distribuição no *steady-state* (estado de equilíbrio) (V_{ss}) após a administração i.v. é de 2,6 L/kg. A ligação à proteína plasmática é de 30%. A tizanidina apresenta um perfil farmacocinético linear no intervalo de dose de 4 a 20 mg. A baixa variação intra-individual nos parâmetros farmacocinéticos ($C_{máx}$ e AUC) permite uma previsão confiável dos níveis plasmáticos após a administração oral. Os parâmetros farmacocinéticos da tizanidina não são afetados pelo gênero.

Biotransformação

O fármaco tem demonstrado que é rápida e extensamente metabolizado pelo fígado. A tizanidina é principalmente metabolizada pela citocromo P450 1A2 *in vitro*. Os metabólitos parecem ser inativos.

Eliminação

A tizanidina é eliminada da circulação sistêmica com uma meia-vida terminal média de duas a quatro horas. Os metabólitos são excretados primeiramente através dos rins (aproximadamente 70% da dose). A droga inalterada é excretada por via urinária somente em uma pequena extensão (aproximadamente 2,7%).

Características nas populações de pacientes especiais

Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 25 mL/min), foram encontrados valores médios dos níveis plasmáticos máximos como sendo duas vezes superiores aos de voluntários normais e a meia-vida terminal prolongou-se por aproximadamente 14 horas, resultando em valores de AUC significativamente maiores (aproximadamente seis vezes o valor médio) (veja "Precauções e advertências")

Interação com alimentos

A ingestão simultânea de alimentos não apresenta influência significativa no perfil farmacocinético da tizanidina. Apesar de a alimentação aumentar o valor de $C_{máx}$ em aproximadamente 1/3, isso não apresenta relevância clínica e a absorção (AUC) não é significativamente afetada.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

A tizanidina possui uma toxicidade aguda de baixa ordem. Os sinais de superdose foram evidentes após doses únicas > 40 mg/kg em animais e são relacionados à ação farmacológica da droga.

Toxicidade crônica e subcrônica

Em um estudo de 13 semanas de toxicidade oral em ratos, foram administradas doses diárias de 1,7; 8 e 40 mg/kg. A maioria dos achados: excitação motora, agressividade, tremor e convulsões, foram relacionados com a estimulação do sistema nervoso central (SNC) e ocorreram principalmente na dose mais elevada.

Foram observadas alterações no eletrocardiograma (ECG) e efeitos no SNC com doses diárias maiores ou iguais a 1 mg/kg em cães (estudo de 13 semanas com doses de 0,3; 1 e 3 mg/kg/dia dadas como cápsulas e estudo de 52 semanas com 0,15; 0,45 e 1,5 mg/kg/dia). Esses representam efeitos farmacológicos exagerados. Aumentos transitórios da TGP sérica observados com doses diárias maiores ou iguais a 1 mg/kg não foram relacionados a achados histopatológicos, porém indicam que o fígado é um órgão-alvo em potencial.

Mutagenicidade

Diferenças nos ensaios *in vitro*, bem como nos ensaios *in vivo* e citogenéticos não comprovaram o potencial mutagênico da tizanidina.

Carcinogenicidade

Não houve indicação de carcinogenicidade potencial em ratos ou camundongos, aos quais se administrou doses diárias de até 9 mg/kg e 16 mg/kg, respectivamente, junto com a alimentação.

Toxicidade reprodutiva

Não ocorreram efeitos teratogênicos ou embriotóxicos em ratas e coelhas grávidas que receberam doses de até 100 mg/kg por dia.

Houve ocorrência de aumento de mortalidade pré-natal em ratas devido ao prolongamento da gestação e distocia quando da administração de doses diárias de 10 e 30 mg/kg/dia, em ratas que receberam 3, 10 e 30 mg/kg/dia, desde antes do acasalamento até o fim da lactação ou desde o final da gravidez até o desmame dos filhotes.

Indicações

• *Espasmo muscular doloroso*

- Associado a distúrbios estáticos e funcionais da coluna (síndromes cervical e lombar).
- Após cirurgia, como por exemplo de hérnia de disco intervertebral ou de osteoartrite do quadril.

• *Espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos, tais como:*

- Esclerose múltipla, mielopatia crônica, doenças degenerativas da medula espinhal, acidentes cerebrovasculares e paralisia cerebral.

Contra-indicações

SIRDALUD é contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à tizanidina ou a qualquer um dos excipientes (veja “Composição”). É também contra-indicado na disfunção hepática significativa (veja “Propriedades farmacocinéticas”). O uso concomitante de tizanidina com inibidores fortes da CYP1A2 como a fluvoxamina ou o ciprofloxacino é contra-indicado (veja “Interações Medicamentosas e outras formas de interação”).

Precauções e advertências

Inibidores da CYP

O uso concomitante com inibidores da enzima CYP1A2 não é recomendado (veja “Contra-indicações” e “Interações medicamentosas e outras formas de interações”).

Hipotensão

Pode ocorrer hipotensão durante o tratamento com tizanidina (veja “Reações adversas”) e também em decorrência da interação do fármaco com inibidores da CYP1A2 e/ou fármaco anti-hipertensivos (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interação”).

Também foram observadas manifestações graves de hipotensão como perda de consciência e colapso circulatório.

Síndrome de abstinência

Foram observadas hipertensão rebote e taquicardia após a retirada repentina da tizanidina, quando esta é utilizada de maneira crônica, e/ou em altas dosagens diárias, e/ou concomitantemente com fármacos anti-hipertensivos. Em casos extremos, a hipertensão rebote pode levar a um acidente vascular cerebral. A tizanidina não deve ser interrompida abruptamente, mas gradualmente (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interação” e “Reações adversas”).

Disfunção hepática

Embora a disfunção hepática tenha sido raramente relatada em associação à tizanidina em doses diárias de até 12 mg, é recomendada a monitoração mensal dos testes de função hepática durante os primeiros quatro meses de tratamento em pacientes que recebam doses superiores ou equivalentes a 12 mg e em pacientes nos quais os sintomas clínicos sugiram disfunção hepática, tais como náuseas sem explicação, anorexia ou cansaço. O tratamento com SIRDALUD deve ser descontinuado se os níveis séricos das transaminases TGP ou TGO estiverem, três vezes acima do limite superior da normalidade.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 25 mL/min), recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg, uma vez ao dia. Os aumentos da posologia devem ser feitos gradativamente, de acordo com a tolerabilidade e a eficácia. Se a eficácia precisar ser melhorada, recomenda-se aumentar primeiramente a dose única diária antes de aumentar a frequência de administração.

SIRDALUD contém lactose. Este medicamento não é recomendado a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência grave de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Gravidez

A tizanidina não apresenta efeitos teratogênicos em ratas e coelhas. Entretanto, como não há estudos controlados em mulheres grávidas, a tizanidina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Lactação

Mesmo sendo excretadas apenas pequenas quantidades de tizanidina no leite de animais, não se recomenda a administração de tizanidina em mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Os pacientes que apresentarem sonolência, tontura ou qualquer sintoma de hipotensão devem evitar atividades que requeiram alto grau de concentração, como, por exemplo, dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Interações medicamentosas e outras formas de interação**Inibidores da CYP**

O uso concomitante de fármacos conhecidos por inibirem a atividade da CYP1A2 pode aumentar os níveis plasmáticos da tizanidina (veja “Propriedades farmacocinéticas”).

O uso concomitante de tizanidina e fluvoxamina ou ciprofloxacino, ambos inibidores da CYP450 1A2 em humanos, é contra-indicado. O uso concomitante de tizanidina com fluvoxamina ou ciprofloxacino resulta em aumentos na AUC da tizanidina de 33 vezes e 10 vezes, respectivamente (veja “Contra-indicações”). Hipotensão clinicamente significativa e prolongada pode resultar em sonolência, tontura e diminuição da performance psicomotora (veja “Precauções e advertências”). A co-administração de tizanidina com outros inibidores da CYP1A2, como alguns antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algumas fluorquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxibe, contraceptivos orais e ticlopidina não é recomendada (veja “Precauções e advertências”).

Os níveis elevados de tizanidina podem resultar em sintomas de superdose como prolongamento do QTc (veja “Superdose”).

Anti-hipertensivos

A tizanidina, quando empregada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos, inclusive diuréticos, pode ocasionalmente acarretar hipotensão (veja “Precauções e advertências”) e bradicardia. Foram observadas hipertensão rebote e taquicardia após a retirada repentina da tizanidina, quando esta é utilizada concomitantemente com fármacos anti-hipertensivos. Em casos extremos, a hipertensão rebote pode levar a um acidente vascular cerebral (veja “Precauções e advertências” e “Reações adversas”).

Outras

O uso de álcool e sedativos pode aumentar o efeito sedativo da tizanidina.

Reações adversas

As reações adversas (Tabela 1) estão organizadas conforme a estimativa de frequência, a mais frequente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1

Distúrbios psiquiátricos

Raras: *alucinação, insônia, distúrbio do sono*

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: *sonolência, vertigem.*

Distúrbios cardíacos

Comum: *bradicardia*

Distúrbios vasculares

Comum: *hipotensão.*

Distúrbios gastrintestinais

Comum: *boca seca.*

Raras: *náusea, distúrbios gastrintestinal.*

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara: *hepatite, falência hepática*

Distúrbios músculo-esqueléticos e de tecidos conectivos

Rara: *fraqueza muscular.*

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: *fadiga.*

Investigações

Comum: *diminuição da pressão sanguínea.*

Rara: *aumento de transaminase.*

Com doses baixas, como as recomendadas para alívio dos espasmos musculares dolorosos, as reações adversas como sonolência, fadiga, tontura, boca seca, diminuição da pressão sanguínea, náusea, distúrbios gastrintestinais e aumento da transaminase, são relatadas, geralmente, como leves e transitórias.

Com doses mais elevadas, como as recomendadas em espasticidade, as reações adversas acima são mais freqüentes e acentuadas, mas raramente são graves o suficiente para requerer a suspensão do tratamento. Adicionalmente, podem ocorrer as seguintes reações adversas: hipotensão, bradicardia, fraqueza muscular, insônia, distúrbios do sono, alucinação, hepatite.

Síndrome de abstinência

Foram observadas hipertensão rebote e taquicardia após a retirada repentina da tizanidina, quando esta é utilizada de maneira crônica, e/ou em altas dosagens diárias, e/ou concomitantemente com fármacos anti-hipertensivos. Em casos extremos, a hipertensão rebote pode levar a um acidente vascular cerebral(veja "Precauções e advertências" e "Interações medicamentosas e outras formas de interação").

Posologia

• Para alívio dos espasmos musculares dolorosos

2 a 4 mg, três vezes ao dia. Em casos graves, uma dose adicional de 2 mg ou 4 mg pode ser tomada à noite.

• Espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos

A posologia deve ser adaptada às necessidades individuais do paciente.

A dose diária inicial não deve exceder a 6 mg, divididos em três doses, podendo ser aumentada gradativamente de 2 mg a 4 mg, em intervalos de 3 a 4 dias ou semanalmente. Geralmente, obtém-se resposta terapêutica ótima com dose diária entre 12 e 24 mg, administrados em 3 ou 4 doses, em intervalos iguais. Não se deve exceder a dose diária de 36 mg.

Uso em crianças

Como a experiência em crianças é limitada, não se recomenda o uso de SIRDALUD nessa faixa etária da população.

Uso em idosos

A experiência com o uso de SIRDALUD em idosos é limitada. Os dados farmacocinéticos sugerem que o *clearance* renal pode estar significativamente diminuído em alguns casos. Portanto, recomenda-se cautela ao utilizar SIRDALUD em pacientes idosos.

Superdose

Nos poucos relatos existentes quanto à superdose com SIRDALUD, a recuperação ocorreu sem problemas, incluindo um paciente que ingeriu 400 mg de SIRDALUD.

Sintomas: náuseas, vômitos, hipotensão, intervalo QTc prolongado, tontura, sonolência, miose, inquietação, desconforto respiratório e coma.

Tratamento: recomenda-se eliminar o medicamento ingerido, através da administração repetida de altas doses de carvão ativado. A diurese forçada pode acelerar a eliminação de SIRDALUD. A seguir, o tratamento deve ser sintomático.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0055

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF - SP 23.873
Fabricado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira
® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 13.06.07
2007/PSB/GLC-0081-s