

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MYLAN-TIZANIDINE**
Comprimé de chlorhydrate de tizanidine

4 mg

Agent antispasmodique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, Advance Road,
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision : 19 avril 2013

Numéro de contrôle : 161061

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ÉTUDES CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIQUES DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR	31

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-TIZANIDINE Comprimé de chlorhydrate de tizanidine

4 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosé à 4 mg	Lactose anhydre <i>Pour obtenir la liste exhaustive des ingrédients, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

MYLAN-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) est un médicament à courte durée d'action pour la prise en charge de la spasticité.

Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et l'expérience donnent à penser que l'innocuité ou l'efficacité de ce produit peut être différente chez les personnes âgées. Il est brièvement question de ces différences dans les sections pertinentes (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée disponible.

CONTRE-INDICATIONS

Patients hypersensibles à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant. Pour en obtenir la liste exhaustive, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

L'administration concomitante de tizanidine et d'inhibiteurs modérés à puissants de l'isoenzyme CYP 1A2 (fluvoxamine, ciprofloxacine, etc.) est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MYLAN-TIZANIDINE est contre-indiqué lorsque la spasticité est nécessaire au maintien des capacités fonctionnelles du patient, comme la position debout et l'équilibre pendant la locomotion.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Hypotension

Le chlorhydrate de tizanidine est un agoniste α_2 -adrénergique (comme la clonidine) capable d'induire l'hypotension. Les deux tiers des patients ayant pris part à une étude dans laquelle la tension artérielle a été étroitement surveillée après la prise d'une dose unique de tizanidine (8 mg) ont présenté une baisse de 20 % de la pression artérielle diastolique (PAD) ou systolique (PAS). Cette baisse a été observée dans l'heure ayant suivi l'administration pour culminer de deux à trois heures après l'administration. Elle a été associée par moments à une bradycardie, à une hypotension orthostatique, à des étourdissements/une sensation de tête légère et, dans de rares cas, à une syncope. L'effet hypotenseur est proportionnel à la dose et a été mesuré après l'administration d'une seule dose égale ou supérieure à 2 mg.

Il est possible de minimiser le risque d'hypotension majeure en augmentant graduellement la dose et en surveillant étroitement le patient pour déceler l'apparition des signes et des symptômes de l'hypotension avant d'augmenter la dose. Les patients qui passent de la position couchée à la position debout immobile peuvent par ailleurs être exposés à un risque accru d'effets hypotenseurs ou orthostatiques.

La prudence est de mise lorsque MYLAN-TIZANIDINE est prescrit à des patients qui présentent des antécédents d'hypotension orthostatique ou de tension artérielle instable ou à des patients qui suivent un traitement antihypertenseur en concomitance. MYLAN-TIZANIDINE ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres agonistes α_2 -adrénergiques.

Risque de lésions hépatiques

La prise de chlorhydrate de tizanidine est occasionnellement associée à des lésions hépatiques (lésions hépatiques d'origine médicamenteuse), le plus souvent de type hépatocellulaire. Environ 5 % des patients traités par la tizanidine dans le cadre d'études cliniques contrôlées ont obtenu des résultats aux tests de la fonction hépatique (ALAT/SGPT, ASAT/SGOT) plus de trois fois supérieurs à la limite supérieure de la normale (deux fois supérieurs lorsque le taux initial était élevé). Les patients sont généralement restés asymptomatiques malgré l'augmentation des taux d'aminotransférases. Les symptômes signalés dans les quelques cas symptomatiques répertoriés sont les nausées, les vomissements, l'anorexie et l'ictère. L'élévation des taux d'enzymes hépatiques est généralement survenue au cours des six premiers mois du traitement par la tizanidine. Dans la plupart des cas, les taux sont revenus à la normale avec l'arrêt du traitement, sans laisser de séquelles connues. D'après les données de pharmacovigilance,

trois morts consécutives à une insuffisance hépatique ont été signalées parmi les patients traités par la tizanidine, dont un cas d'hépatite fulminante mortelle.

Il est recommandé de surveiller les taux d'aminotransférases pendant les six premiers mois de traitement (p. ex., à l'instauration du traitement et après 1, 3 et 6 mois) et à intervalles réguliers par la suite, en fonction de l'état clinique. Compte tenu de l'effet hépatotoxique possible de la tizanidine, ce médicament doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la fonction hépatique est compromise.

Sédation

La sédation fait partie des effets indésirables signalés par 48 % des patients ayant reçu de la tizanidine dans le cadre d'études cliniques contrôlées à doses multiples, quelle que soit la dose administrée. Elle a été jugée profonde dans 10 % des cas et chez moins de 1 % des patients ayant reçu le placebo. La sédation peut nuire à l'accomplissement des activités quotidiennes.

Cet effet semble proportionnel à la dose. Dans une étude à dose unique, 92 % des patients interrogés ayant reçu 16 mg de tizanidine ont déclaré avoir présenté une somnolence pendant les 6 heures de l'étude. Ils étaient 76 % parmi les patients ayant reçu 8 mg de tizanidine et 35 % parmi ceux ayant reçu un placebo. Les patients ont commencé à noter cet effet 30 minutes après la prise du médicament. L'effet culminait 1,5 heure après la prise du médicament.

Cinquante-et-un pour cent des patients qui ont pris une seule dose de tizanidine (16 mg) se plaignaient encore de somnolence 6 heures après la prise du médicament, comparativement à 13 % des patients ayant reçu la dose de 8 mg ou le placebo.

Dans les études à doses multiples, la prévalence des patients sujets à la sédation a culminé après la première semaine d'ajustement posologique. Elle est restée stable pendant la phase d'entretien.

Hallucinations

La prise de tizanidine a été associée à des hallucinations. Des hallucinations visuelles formées ou des délires ont été signalés chez cinq des 170 patients (3 %) ayant pris part à deux études cliniques contrôlées menées en Amérique du Nord. La plupart des patients avaient conscience que les événements n'étaient pas réels. Un patient a manifesté des psychoses en relation avec les hallucinations. Chez un autre patient, ces problèmes ont persisté pendant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement par la tizanidine. Il faut envisager de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement chez les patients traités par la tizanidine sujets à des hallucinations. Il faut être particulièrement vigilant si la tizanidine est administrée à des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques.

Données limitées sur l'utilisation prolongée de doses uniques supérieures à 8 mg et de doses multiples supérieures à 24 mg par jour

L'expérience clinique avec l'utilisation de la tizanidine sur le long terme à raison d'une dose unique de 8 à 16 mg ou de doses quotidiennes totales de 24 à 36 mg est limitée. Environ 75 patients ont été exposés à des doses individuelles de 12 mg ou plus pendant au moins un an et environ 80 patients, à des doses quotidiennes totales de 30 à 36 mg/jour pendant au moins un an également. Il n'existe pratiquement aucune expérience sur le long terme avec des doses uniques de 16 mg administrées le jour. Puisque les données issues d'études cliniques à long terme

menées sur de fortes doses sont rares, seuls les événements indésirables dont l'incidence était relativement élevée sont susceptibles d'avoir été identifiés.

Arrêt du traitement à MYLAN-TIZANIDINE

Si le traitement doit être arrêté, la dose doit être réduite graduellement pour minimiser le risque d'hypertension, de tachycardie et d'hypertonie de rebond lié à l'arrêt brusque du traitement, à plus forte raison si le patient a reçu une forte dose sur une longue période.

Les précautions additionnelles qui suivent sont énumérées dans l'ordre alphabétique.

Carcinogénèse et mutagénèse

Les seules données sur la carcinogénèse et la mutagénèse disponibles sont issues d'essais *in vitro* et *in vivo* réalisés chez l'animal (voir **TOXICOLOGIE**).

Appareil cardiovasculaire

Un allongement de l'intervalle QT et une bradycardie ont été observés dans les études sur la toxicité prolongée menées chez le chien à des doses équivalant à la dose maximale utilisée chez l'être humain exprimée en mg/m². Aucun électrocardiogramme n'a été réalisé dans le cadre des études cliniques contrôlées. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés avec le traitement par le chlorhydrate de tizanidine après la commercialisation, de même que quelques cas de torsades de pointes, mais aucun événement mortel.

La prudence est de mise lorsque la tizanidine est prescrite en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Le chlorhydrate de tizanidine peut entraîner une hypotension, parfois associée à une bradycardie et à une hypotension orthostatique, à des étourdissements et, dans de rares cas, à une syncope (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Dépendance/Tolérance

Il a été montré que les singes s'administraient la tizanidine d'une manière proportionnelle à la dose et que l'arrêt brusque du traitement par la tizanidine entraînait des signes de manque passagers à des doses plus de 35 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m². Ces signes de manque passagers (déambulation, mouvements brefs et saccadés et comportement d'évitement à l'égard de l'observateur) n'ont pas cessé avec l'administration de naloxone. La tizanidine est étroitement apparentée à la clonidine, une substance dont l'usage est souvent détourné parallèlement à celui des narcotiques et connue pour occasionner des symptômes de rebond en cas de sevrage brusque. Des cas de symptômes de rebond ont été signalés après l'arrêt brusque du traitement par la tizanidine. Certains rapports précisaient que les patients détournaient également des opioïdes. Les symptômes de sevrage comprenaient, entre autres, l'hypertension, la tachycardie, l'hypertonie, les convulsions, les tremblements et l'anxiété. Comme c'est le cas de la clonidine, les symptômes de sevrage sont plus probables avec la prise de fortes doses, surtout sur une longue période. Des cas de détournement de la tizanidine et de dépendance à la tizanidine ont également été signalés. Il s'agissait, dans la plupart des cas, de patients qui prenaient également des opioïdes, des benzodiazépines, d'autres médicaments exerçant un effet hypnotique ou plusieurs analgésiques.

Le risque de détournement de la tizanidine doit être pris en considération, surtout chez les patients qui prennent simultanément des opioïdes ou des benzodiazépines.

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2

La prise concomitante de tizanidine et d'inhibiteurs modérés à puissants de l'isoenzyme CYP450 1A2 est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La prise concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP450 1A2, s'est traduite chez l'être humain par une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de la tizanidine de 33 fois, induite par la fluvoxamine; la prise concomitante de tizanidine et de ciprofloxacine, un autre inhibiteur de l'isoenzyme CYP 1A2, s'est traduite par une ASC de la tizanidine 10 fois plus grande. Une hypotension cliniquement significative, accompagnée de somnolence, d'étourdissements et d'une baisse des facultés psychomotrices, a été observée dans les deux études (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 tels que les antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, les autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine) et la ticlopidine devrait être évitée ou entreprise avec prudence.

Foie/Vésicule biliaire/Pancréas

La prise de tizanidine peut occasionner des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, le plus souvent de type hépatocellulaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Renseignements à fournir aux patients

Les patients doivent être avertis que l'expérience clinique avec la tizanidine est limitée, tant en ce qui a trait à la durée d'utilisation qu'en ce qui a trait aux fortes doses nécessaires pour réduire le tonus musculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Puisqu'il est possible que la tizanidine abaisse la tension artérielle, les patients doivent être avertis du risque d'hypotension orthostatique cliniquement significative (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

En raison du risque de sédation, les patients doivent être incités à ne pas entreprendre d'activités nécessitant une grande vivacité d'esprit, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Les patients doivent également être avertis que la sédation peut être plus marquée s'ils prennent de la tizanidine en concomitance avec d'autres médicaments (baclofène, benzodiazépines) ou d'autres substances (p. ex., l'alcool) qui exercent un effet déprimeur sur le système nerveux central.

Neurologie

La prise de chlorhydrate de tizanidine a été associée à la sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

La prise de chlorhydrate de tizanidine a été associée aux hallucinations (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Ophthalmologie

Une dégénérescence de la rétine et des taies cornéennes ont été observées dans les études menées chez l'animal avec des doses équivalant approximativement à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m². Aucun cas de taies cornéennes ni de dégénérescence de la rétine n'a été signalé dans les études cliniques.

Reins

Le chlorhydrate de tizanidine doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 25 mL/min), car la clairance se trouve réduite de plus de moitié. Il convient de réduire les doses individuelles pendant la phase d'ajustement posologique chez ces patients. Si des doses plus fortes s'avèrent nécessaires, il convient d'augmenter les doses individuelles plutôt que la fréquence d'administration. Ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à déceler l'apparition ou l'aggravation des événements indésirables fréquents (xérostomie, somnolence, asthénie et étourdissements), car ceux-ci sont l'indication d'un surdosage possible.

Populations particulières

Utilisation chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux

Le chlorhydrate de tizanidine doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, car la clairance de la tizanidine se trouve réduite d'environ 50 % chez ces patientes. Les doses individuelles doivent être réduites pendant la phase d'ajustement posologique.

Grossesse : L'effet de la tizanidine sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu.

Les études sur la reproduction réalisées chez le rat à une dose de 3 mg/kg, laquelle équivaut à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m², et chez le lapin à une dose de 30 mg/kg, soit 16 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m², n'ont mis en évidence aucun signe de tératogénicité. La tizanidine administrée à des doses égales et jusqu'à huit fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m² a augmenté la durée de la gestation chez le rat. La perte pré- et postnatale de la progéniture s'est trouvée accrue et un retard dans le développement a été observé. Les pertes post-implantatoires ont augmenté chez le lapin à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg, soit au moins 0,5 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m². La tizanidine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Elle ne devrait être administrée à une femme enceinte que si le bienfait potentiel l'emporte nettement sur le risque pour la mère et l'enfant.

Allaitement : On ignore si la tizanidine est excrétée dans le lait maternel. Toutefois, puisqu'il s'agit d'un médicament liposoluble, on peut s'attendre à ce qu'elle passe dans le lait maternel.

Enfants (< 18 ans) : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'atteste de l'innocuité ou de l'efficacité du chlorhydrate de tizanidine chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Le chlorhydrate de tizanidine doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées car la clairance est quatre fois moindre.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables

Dans les études cliniques à doses multiples contrôlées par placebo, 264 patients ont reçu du chlorhydrate de tizanidine et 261, un placebo. Des événements indésirables, dont certains étaient graves, ont été plus souvent signalés avec le chlorhydrate de tizanidine qu'avec le placebo.

Événements indésirables fréquents ayant mené à l'arrêt du traitement

Quarante-cinq des 264 patients (17 %) traités par le chlorhydrate de tizanidine et 13 des 261 patients (5 %) ayant reçu un placebo dans le cadre de trois études cliniques à doses multiples contrôlées par placebo ont arrêté le traitement à cause des événements indésirables. Souvent, les patients qui se sont retirés de l'étude l'ont fait pour plusieurs raisons. Les événements indésirables ayant le plus souvent mené à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de tizanidine dans le cadre des études cliniques contrôlées ont été l'asthénie (faiblesse, épuisement et [ou] fatigue) (3 %), la somnolence (3 %), la xérostomie (3 %), l'augmentation des spasmes ou de la tonicité (2 %) et les étourdissements (2 %).

Événements indésirables cliniques le plus souvent observés en association avec la prise de Tizanidine

Dans les études cliniques à doses multiples contrôlées par placebo auxquelles ont pris part 264 patients atteints de spasticité, les événements indésirables les plus fréquents ont été la xérostomie, la somnolence/la sédation, l'asthénie (faiblesse, épuisement et [ou] fatigue) et les étourdissements. Les trois quarts des patients ont qualifié ces événements de légers à modérés; un quart des patients les ont qualifiés de graves. Les événements semblaient liés à la dose.

Effets secondaires du médicament observés pendant les études cliniques

Les études cliniques étant menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets secondaires observés peuvent ne pas rendre compte des taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles lors de la détermination et de l'approximation des taux des événements indésirables liés à ce médicament.

Les événements mentionnés rendent compte de l'expérience acquise dans des conditions de surveillance étroite, celles qui prévalent dans les études cliniques, et dans une population de patients satisfaisant à des critères de sélection extrêmement rigoureux. Il est possible que les estimations de la fréquence ne s'appliquent pas à la pratique clinique ou à d'autres études cliniques, car les conditions d'utilisation, la manière de rendre compte des événements et le type de patients traités peuvent différer. Le tableau 1 énumère les signes et symptômes apparus en cours de traitement et signalés chez plus de 2 % des patients traités par le chlorhydrate de tizanidine dans le cadre de trois études à doses multiples contrôlées par placebo, lorsque la

fréquence dans le groupe traité par le chlorhydrate de tizanidine était à tout le moins égale à celle dans le groupe ayant reçu le placebo. Ces événements ne sont pas nécessairement liés au traitement par le chlorhydrate de tizanidine. À des fins de comparaison, la fréquence de l'événement correspondante (pour 100 patients) observée chez les patients ayant reçu le placebo est également indiquée.

Tableau 1 – Études à doses multiples contrôlées par placebo (événements indésirables fréquemment signalés [$> 2\%$] dont l'incidence était plus élevée avec le chlorhydrate de tizanidine qu'avec le placebo)

	Chlorhydrate de tizanidine n = 264 (%)	Placebo n = 261 (%)
Xérostomie	49	10
Somnolence	48	10
Asthénie*	41	16
Étourdissements	16	4
Infection des voies urinaires	10	7
Infection	6	5
Constipation	4	1
Anomalies aux tests de la fonction hépatique	3	< 1
Vomissements	3	0
Trouble de l'allocation	3	0
Amblyopie (vision trouble)	3	< 1
Pollakiurie	3	2
Syndrome grippal	3	2
Augmentation du taux d'ALT/SGPT	3	< 1
Dyskinésie	3	0
Nervosité	3	< 1
Pharyngite	3	1
Rhinite	3	2

* Faiblesse, épuisement et (ou) fatigue

Dans l'étude à dose unique contrôlée par placebo à laquelle ont pris part 142 patients atteints de spasticité, on a demandé spécifiquement aux patients s'ils avaient présenté un ou plusieurs des quatre événements indésirables les plus fréquents, à savoir la xérostomie, la somnolence, l'asthénie (faiblesse, épuisement et [ou] fatigue) et les étourdissements.

Des cas d'hypotension et de bradycardie ont également été observés. Les données relatives à la survenue de ces événements indésirables sont résumées au tableau 2. Les autres événements ont été, d'une manière générale, signalés à une fréquence égale ou inférieure à 2 %.

Tableau 2 – Étude à dose unique contrôlée par placebo (événements indésirables le plus fréquemment signalés)

	Chlorhydrate de tizanidine, 8 mg n = 45 (%)	Chlorhydrate de tizanidine, 16 mg n = 49 (%)	Placebo n = 48 (%)
Somnolence	78	92	31
Xérostomie	76	88	35
Asthénie*	67	78	40
Étourdissements	22	45	4
Hypotension	16	33	0
Bradycardie	2	10	0

* Faiblesse, épuisement et (ou) fatigue

Autres événements indésirables observés pendant l'évaluation de la tizanidine

Le chlorhydrate de tizanidine a été administré à 1 187 patients dans le cadre d'autres études cliniques dont les données relatives aux événements indésirables sont disponibles. Les conditions et la durée de l'exposition variaient considérablement et les catégories se chevauchaient : études à double et à simple insu, études contrôlées et non contrôlées, études menées auprès de patients hospitalisés et non hospitalisés, études avec augmentation graduelle de la dose. Les événements indésirables associés à l'exposition au médicament ont été consignés par les chercheurs cliniciens à l'aide de la terminologie de leur choix, si bien qu'il n'est pas possible d'estimer avec précision le pourcentage d'individus ayant présenté un événement en particulier sans regrouper au préalable les types d'événements indésirables similaires de manière à obtenir un nombre plus restreint de catégories d'événements uniformisées.

Dans les tableaux qui suivent, les événements indésirables ont été classés selon la terminologie standard COSTART. Les fréquences indiquées correspondent donc au pourcentage des 1 187 patients exposés au chlorhydrate de tizanidine ayant présenté un événement du type indiqué au moins une fois pendant le traitement par la tizanidine. Tous les événements signalés sont indiqués, à l'exclusion de ceux déjà mentionnés au tableau 1. Si le terme COSTART utilisé pour qualifier un événement s'est révélé être général au point de ne pas être informatif, un terme plus évocateur lui a été substitué. Il est important de souligner que, même si les événements signalés sont survenus pendant le traitement par le chlorhydrate de tizanidine, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce dernier.

Les événements sont rangés dans des catégories plus précises, par appareil ou système, et énumérés dans un ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : les événements indésirables fréquents sont ceux survenus une ou plusieurs fois chez au moins un patient sur cent (seuls les événements qui ne sont pas déjà mentionnés dans le tableau relatif aux études contrôlées par placebo sont indiqués); les événements indésirables peu fréquents sont ceux survenus chez entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1 000.

Organisme tout entier : *Fréquents* : fièvre; *peu fréquents* : réaction allergique, moniliase, malaise, abcès, douleur dans le cou, sepsie, cellulite, mort, surdose; *rares* : carcinome, anomalie congénitale, tentative de suicide.

Appareil cardiovasculaire : *Peu fréquents* : vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope, migraine, arythmie; *rares* : angine de poitrine, coronaropathie, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, phlébite, embolie pulmonaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire.

Appareil digestif : *Fréquents* : douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie; *peu fréquents* : dysphagie, cholélithiase, fécalome, flatulences, hémorragie gastro-intestinale, hépatite, mélæna, *rares* : gastro-entérite, hématomérose, hépatome, occlusion intestinale, lésion hépatique.

Système lymphatique et sanguin : *Peu fréquents* : ecchymose, hypercholestérolémie, anémie, hyperlipidémie, leucopénie, leucocytose, sepsie; *rares* : pétéchie, purpura, thrombocytémie, thrombocytopenie.

Métabolisme et nutrition : *Peu fréquents* : œdème, hypothyroïdie, perte de poids; *rares* : insuffisance corticosurrénale, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypoprotéinémie, acidose respiratoire.

Appareil locomoteur : *Fréquents* : myasthénie, mal de dos; *peu fréquents* : fracture pathologique, arthralgie, arthrite, bursite.

Système nerveux : *Fréquents* : dépression, anxiété, paresthésie; *peu fréquents* : tremblements, labilité émotionnelle, convulsions, paralysie, pensées anormales, vertiges, rêves anormaux, agitation, dépersonnalisation, euphorie, migraine, stupeur, dysautonomie, névralgie; *rares* : démence, hémiplégie, neuropathie.

Appareil respiratoire : *Peu fréquents* : sinusite, pneumonie, bronchite; *rares* : asthme.

Peau et annexes : *Fréquents* : éruption cutanée, hypersudation, ulcère de la peau; *peu fréquents* : prurit, sécheresse de la peau, acné, alopecie, urticaire; *rares* : dermatite exfoliatrice, herpès simplex, zona, carcinome de la peau.

Organes des sens : *Peu fréquents* : douleur auriculaire, acouphènes, surdité, glaucome, conjonctivite, douleur oculaire, névrite optique, otite moyenne, hémorragie rétinienne, lacune du champ visuel; *rares* : iritis, kératite, atrophie optique.

Appareil génito-urinaire : *Peu fréquents* : miction impérieuse, cystite, ménorragie, pyélonéphrite, rétention urinaire, calcul rénal, fibromyome utérin avec hypertrophie, candidose vaginale, vaginite; *rare*s : albuminurie, glycosurie, hématurie, métrorragie.

Réactions indésirables observées après la commercialisation

Le tableau 3 énumère les événements jugés pertinents sur le plan médical et (ou) susceptibles de menacer le pronostic vital associés à l'utilisation du chlorhydrate de tizanidine ou dont le lien avec le chlorhydrate de tizanidine ne peut être complètement exclu.

Événements indésirables	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Troubles du système lymphatique et sanguin Agranulocytose Coagulation intravasculaire disséminée				X X
Troubles cardiaques Tachycardie Œdème pulmonaire Arrêt cardiaque Torsade de pointes Arrêt cardio-respiratoire Fibrillation ventriculaire				X X X X X X
Troubles généraux et au point d'administration Fièvre				X
Troubles hépatobiliaires Anomalie de la fonction hépatique Hépatite Trouble hépatique Ictère Insuffisance hépatique Nécrose hépatique Hépatite fulminante Fibrose hépatique Cirrhose hépatique				X X X X X X X X X
Troubles du système immunitaire Choc anaphylactique				X
Examens Allongement de l'intervalle QT à l'ECG				X
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs Rhabdomyolyse				X
Troubles du système nerveux Perte de connaissance Accident vasculaire cérébral Infarctus cérébral				X X X
Troubles psychiatriques État confusionnel				X
Troubles rénaux et urinaires Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale				X X

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Dyspnée				X
Troubles de la peau et des annexes cutanées Érythème polymorphe				X
Troubles vasculaires Choc Collapsus cardio-vasculaire				X X

Dans les études de pharmacovigilance, les nausées ont également été signalées à une fréquence $< 0,1 \%$ et $\geq 0,01 \%$.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs modérés à puissants de l'isoenzyme CYP 1A2, tel que la fluvoxamine et la ciprofloxacine (voir CONTRE-INDICATIONS)**

Aperçu

Les études *in vitro* sur les isoenzymes du cytochrome P450 ayant utilisé des microsomes hépatiques humains ont indiqué que la tizanidine et ses principaux métabolites n'étaient pas susceptibles de perturber le métabolisme des autres médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. Des cas d'interactions médicamenteuses entre la tizanidine et les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2, comme les contraceptifs oraux, la fluvoxamine et les fluoroquinolones, ont été signalés.

Acétaminophène

Le chlorhydrate de tizanidine a retardé de 16 minutes le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) de l'acétaminophène. L'acétaminophène n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du chlorhydrate de tizanidine.

Alcool

L'alcool a agrandi l'ASC du chlorhydrate de tizanidine d'environ 20 % tout en augmentant sa concentration maximale (C_{max}) d'environ 15 %. Cette observation a été associée à une augmentation des effets secondaires liés au chlorhydrate de tizanidine. Les effets déprimeurs qu'exercent le chlorhydrate de tizanidine et l'alcool sur le système nerveux central s'additionnent.

Contraceptifs oraux

Aucune étude pharmacocinétique n'a été spécifiquement menée pour évaluer l'interaction entre les contraceptifs oraux et le chlorhydrate de tizanidine, mais une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques recueillies dans la population après l'administration d'une seule et de plusieurs doses de 4 mg de chlorhydrate de tizanidine a révélé que, chez les femmes qui

prennent des contraceptifs oraux en concomitance, la clairance du chlorhydrate de tizanidine est 50 % moindre que chez celles qui n'en prennent pas.

Antihypertenseurs

Trente patients ont pris du chlorhydrate de tizanidine en concomitance avec des médicaments antihypertenseurs dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo. L'ajout du chlorhydrate de tizanidine au traitement antihypertenseur a été associé à une augmentation de 20 à 30 % de la fréquence des baisses cliniquement significatives de la PAS et de la PAD comparativement aux patients ayant reçu des antihypertenseurs et un placebo (n = 36) et à ceux ayant reçu du chlorhydrate de tizanidine seulement (n = 226).

La prise concomitante d'un antihypertenseur et de chlorhydrate de tizanidine s'est également traduite par une augmentation du nombre de cas d'hypotension orthostatique signalés. La dose initiale doit être plus faible et ajustée avec prudence lorsque le chlorhydrate de tizanidine est prescrit à des patients qui suivent un traitement antihypertenseur ou lorsqu'un traitement antihypertenseur doit être instauré chez des patients qui prennent du chlorhydrate de tizanidine.

Fluvoxamine et autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2

Le chlorhydrate de tizanidine ne devrait pas être prescrit en concomitance avec des inhibiteurs modérés à puissants de l'isoenzyme CYP 1A2, tel que la fluvoxamine et la ciprofloxacine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La prise concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 de l'isoenzyme CYP450, s'est traduite par une ASC de la tizanidine 33 fois plus grande chez 10 hommes en bonne santé. La prise concomitante de tizanidine et de ciprofloxacine s'est quant à elle traduite par une ASC de la tizanidine 10 fois plus grande chez 10 hommes en bonne santé. Dans les deux études, une hypotension cliniquement significative ainsi qu'une somnolence, des étourdissements et une diminution de la performance psychomotrice ont été observés. L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 tels que les antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine), les contraceptifs oraux et la ticlopidine devrait être évitée ou entreprise avec prudence (voir également **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2**).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT et une bradycardie ont été observés lors des études sur la toxicité prolongée menées chez le chien à des doses équivalentes à la dose maximale chez l'être humain exprimée en mg/m². Aucun électrocardiogramme n'a été réalisé dans le cadre des études cliniques contrôlées. Plusieurs rapports de pharmacovigilance ont fait état d'un allongement de l'intervalle QT. Un petit nombre de cas de torsades de pointes, dont aucun n'a été mortel, a également été signalé pendant le traitement par le chlorhydrate de tizanidine.

Le chlorhydrate de tizanidine devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Interactions médicament-aliments

L'administration de tizanidine avec de la nourriture augmente la C_{max} , le T_{max} et le degré d'absorption de la tizanidine (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Ces différences pharmacocinétiques peuvent se traduire par des différences cliniquement significatives lors de la transition entre l'état nourri et l'état de jeûne, notamment au niveau de l'incidence des événements indésirables, et (ou) retarder/accélérer le début d'action, selon la nature de la transition (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Administrer de la tizanidine avec de la nourriture augmente la C_{max} , le T_{max} et le degré d'absorption de la tizanidine. Ces différences pharmacocinétiques peuvent se traduire par des différences cliniquement significatives lors de la transition entre l'état nourri et l'état de jeûne, notamment au niveau de l'incidence des événements indésirables, et (ou) retarder/accélérer le début d'action, selon la nature de la transition. C'est pourquoi le prescripteur doit recommander aux patients de toujours prendre la tizanidine de la même manière, soit avec ou sans nourriture (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
- Si le traitement doit être arrêté, la dose doit être diminuée graduellement pour minimiser le risque de symptômes de sevrage, d'hypertension, de tachycardie et d'hypertonie de rebond, à plus forte raison si le patient a pris de fortes doses sur une longue période.

Dose recommandée et ajustement posologique

Une seule dose orale de 8 mg de chlorhydrate de Mylan-Tizanidine réduit pendant plusieurs heures la tonicité musculaire chez les patients atteints de spasticité. L'effet culmine entre une et deux heures environ après l'administration, pour se dissiper entre 3 et 6 heures après l'administration. La posologie du chlorhydrate de tizanidine doit être établie de manière à ce que l'effet maximal concorde avec l'accomplissement des activités pour lesquelles un soulagement de la spasticité est le plus souhaitable. Les effets sont liés à la dose.

Bien qu'il n'ait pas été montré que des doses uniques inférieures à 8 mg soient efficaces dans les études cliniques contrôlées, il est prudent de commencer le traitement par une dose unique de 2 mg administrée en coupant le 4 mg comprimé sécable en deux par voie orale car les événements indésirables fréquemment associés au chlorhydrate de tizanidine sont liés à la dose, surtout la baisse de la tension artérielle. Il faut ensuite augmenter graduellement la dose (par paliers de 2 à 4 mg) pour atteindre l'effet optimal (réduction satisfaisante de la tonicité musculaire à une dose tolérée).

L'administration peut être répétée à intervalles de 6 à 8 heures, selon le besoin, sans dépasser trois doses par 24 heures. La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 36 mg.

L'expérience avec des doses uniques supérieures à 8 mg et des doses quotidiennes supérieures à 24 mg est limitée. L'expérience avec les doses uniques supérieures à 12 mg répétées pendant la journée ou avec les doses quotidiennes totales supérieures à 36 mg est quasi-inexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés avec la tizanidine dans les rapports de pharmacovigilance. Dans la plupart des cas, le surdosage était intentionnel. Environ le quart des cas se sont soldés par une mort. Dans au moins la moitié des cas, d'autres médicaments exerçant un effet déprimeur sur le système nerveux central étaient également en cause. Dans la majorité des cas, l'état de conscience du patient était altéré (sommolence, stupeur ou coma), de même que sa fonction cardiovasculaire (bradycardie, hypotension) et sa fonction respiratoire (dépression ou insuffisance respiratoire).

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer une ventilation adéquate et surveiller les appareils cardiovasculaire et respiratoire. Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la prise en charge du surdosage, veuillez communiquer avec un centre antipoison.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé de médicament, veuillez communiquer sans tarder avec votre centre antipoison régional immédiatement.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La tizanidine est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques. Il atténuerait la spasticité en accentuant l'inhibition présynaptique des neurones moteurs. Dans les modèles animaux, la tizanidine n'exerce aucun effet direct sur les fibres musculaires squelettiques ni sur la jonction neuromusculaire. Elle n'exerce aucun effet majeur sur les réflexes spinaux monosynaptiques. Les effets les plus marqués de la tizanidine sont ceux qu'elle exerce sur les voies polysynaptiques. L'effet global de ces actions réduirait la facilitation des neurones moteurs spinaux.

La structure chimique de type imidazoline de la tizanidine est voisine de celle de la clonidine, un antihypertenseur, et d'autres agonistes α_2 -adrénergiques. Les études pharmacologiques menées chez l'animal mettent en évidence des similitudes entre les deux composés, mais le pouvoir hypotenseur de la tizanidine s'est révélé être de un dixième à un cinquantième (1/50) celui de la clonidine.

Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration par voie orale, l'absorption de la tizanidine est quasi-totale. Sa demi-vie est d'environ deux heures. La concentration plasmatique maximale de la tizanidine est atteinte environ une heure après l'administration. La nourriture augmente la C_{\max} d'environ 30 % et le T_{\max} d'environ 25 minutes, qui passe ainsi de 1 heure à 1 h 25 minutes. La nourriture augmente également le degré d'absorption de la tizanidine d'environ 30 %. La tizanidine présente une pharmacocinétique linéaire à une dose comprise entre 1 et 20 mg.

Métabolisme :

La biodisponibilité absolue de la tizanidine administrée par voie orale est d'environ 40 % en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique intense; environ 95 % de la dose administrée est métabolisée. Les métabolites de la tizanidine ne sont pas connus pour être actifs; leur demi-vie va de 20 à 40 heures.

Distribution :

La tizanidine est largement distribuée dans l'organisme. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 2,4 L/kg après l'administration intraveineuse à des volontaires adultes en bonne santé. La tizanidine se fixe à environ 30 % aux protéines plasmatiques, indépendamment de la concentration à l'intérieur de la marge thérapeutique.

Excrétion :

Après l'administration par voie orale d'une ou de plusieurs doses de tizanidine marquée au carbone 14, une moyenne de 60 et de 20 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les urines et les fèces, respectivement.

Populations et maladies particulières

Effets de l'âge : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée pour évaluer les effets de l'âge. Une comparaison de données pharmacocinétiques recueillies dans divers études après l'administration d'une seule dose de chlorhydrate de tizanidine (6 mg) a montré que les sujets plus jeunes éliminaient le médicament quatre fois plus vite que les sujets âgés. Le chlorhydrate de tizanidine n'a pas été évalué chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Sexe : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée pour évaluer les effets du sexe. Une analyse rétrospective de données pharmacocinétiques après l'administration d'une ou de plusieurs doses de 4 mg de chlorhydrate de tizanidine a néanmoins montré que le sexe n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de tizanidine.

Race : Les différences pharmacocinétiques associées à la race n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique : Les différences pharmacocinétiques associées à l'insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale : La clairance du chlorhydrate de tizanidine se trouve réduite de plus de 50 % chez les personnes âgées présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 25 mL/min) comparativement aux sujets âgés en bonne santé. L'effet clinique devrait donc être plus long chez ces patients. Le chlorhydrate de tizanidine doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit doit être entreposé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C (58 °F et 86 °F). Il est délivré dans des contenants munis d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-TIZANIDINE contient 4 mg de tizanidine sous la forme de chlorhydrate de tizanidine pour administration orale.

MYLAN-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) est offert sous forme de comprimé de 4 mg. Les comprimés de 4 mg sont plats, biseautés, non pelliculés, blancs à blanc cassé. Ils portent les inscriptions « TI » et « 4 » en creux sur une face et présentent une barre de fractionnement en quarts sur l'autre face.

MYLAN-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) est conditionné en flacon blanc de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 150 comprimés dosés à 4 mg.

MYLAN-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) est offert en comprimé renfermant 4 mg de tizanidine sous forme de chlorhydrate de tizanidine. Les ingrédients non médicinaux sont le dioxyde de silicium colloïdal, l'acide stéarique, la cellulose microcristalline et le lactose anhydre.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

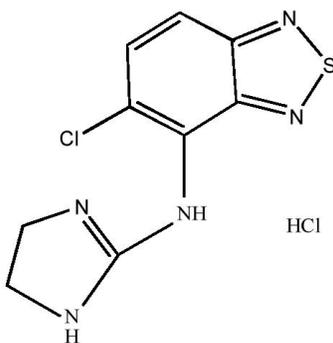
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de tizanidine (USAN)

Nom chimique : chlorhydrate de 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-ylamino)-2,1,3 - benzothiodiazole

Formule moléculaire : $C_9H_9Cl_2N_5S$

Formule développée :



Masse moléculaire : 290,2 g/mol

Apparence : Poudre fine, cristalline, de couleur jaune pâle, inodore ou dégageant une faible odeur caractéristique

Solubilité : Environ 5 % sont solubles dans l'eau et le méthanol; diminution de l'hydrosolubilité avec l'augmentation du pH

Valeur du pK_a : 7,35 (déterminé par analyse potentiométrique)

pH : 4,3 – 5,3

Coefficient de partage : 3,6:1

Point de fusion : 285°C – 290°C

ÉTUDES CLINIQUES

ÉTUDE COMPARATIVE SUR LA BIODISPONIBILITÉ-

A, filtre 2 voies comparative randomisée étude de bioéquivalence de Mylan-Tizanidine 4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Zanaflex[®] (chlorhydrate de tizanidine) 4 mg (Novartis Pharma AG) a été réalisée chez des volontaires sains (n = 31). L'étude a été réalisée dans des conditions de jeûne.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des données comparatives relatives à la biodisponibilité à jeun

Tizanidine (1 x 4 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
PARAMÈTRE	TEST ^a	RÉFÉRENCE ^b	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)	INTERVALLES DE CONFIANCE À 90 %
ASC _{0-t} (pg h/mL)	5 079,97 7 349,78 (72,72)	4 998,35 6 943,88 (69,55)	101,63	93,99 % - 109,90 %
ASC _{0-inf} (pg h/mL)	5 571,32 7 723,01 (70,14)	5 482,10 7 340,00 (67,06)	101,63	94,13 % - 109,73 %
C _{max} (pg/mL)	2 278,72 3 013,19 (68,69)	2 154,33 2 903,06 (72,80)	105,77	96,01 % - 116,53 %
T _{max} [*] (h)	0,914 (31,15)	1,00 (30,67)	-	-
T _{1/2 el} [*] (h)	1,54 (19,54)	1,54 (17,42)	-	-

^a Comprimés dosés à 4 mg de Mylan-Tizanidine

^b Comprimés dosés à 4 mg de Zanaflex[®] fabriqués par Novartis Pharma AG, Bâle, Suisse, pour Elan Pharmaceuticals, Inc., San Fransisco Sud, Californie, États-Unis.

* Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

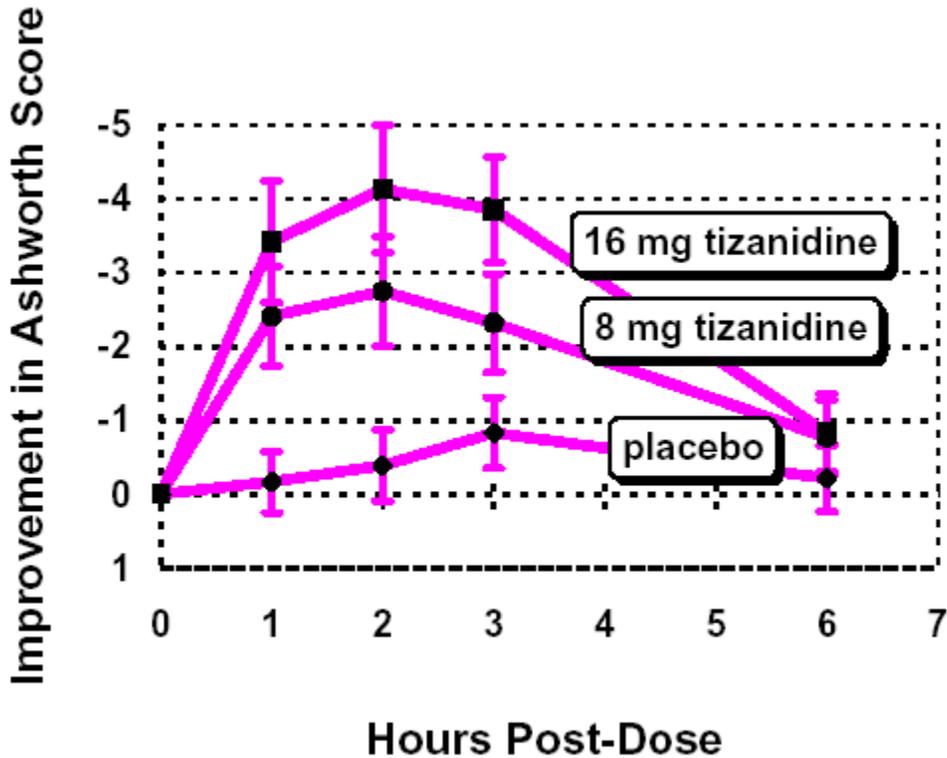
La capacité du chlorhydrate de tizanidine à réduire la spasticité musculaire associée à la spasticité a été montrée dans deux études adéquates bien contrôlées menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques ou ayant subi un traumatisme médullaire.

Dans une étude, des patients atteints de sclérose en plaques ont été répartis aléatoirement pour recevoir par voie orale une dose unique de médicament ou un placebo⁴. L'attribution du traitement s'est faite à l'insu des patients et des examinateurs et les mesures nécessaires ont été prises pour réduire la probabilité que les examinateurs le découvrent indirectement (p. ex., les examinateurs n'ont pas dispensé de soins directs aux patients et n'étaient pas autorisés à leur poser des questions sur les effets secondaires). En tout, 140 patients ont reçu soit un placebo, soit 8 mg ou 16 mg de chlorhydrate de tizanidine.

La réponse a été évaluée au cours d'un examen physique; la tonicité musculaire a été évaluée sur une échelle à cinq points (score d'Ashworth), une cote de « 0 » correspondant à une tonicité musculaire normale. Une cote de « 1 » indiquait une légère résistance au mouvement passif et une cote de « 2 », une résistance musculaire plus marquée. Une cote de « 3 » correspondait à une augmentation considérable de la tonicité musculaire, au point de rendre le mouvement passif difficile. Un muscle immobilisé par la spasticité se voyait attribuer une cote de « 4 ». Le nombre de spasmes était également noté.

Des évaluations ont été réalisées 1, 2, 3 et 6 heures après le traitement. Une réduction statistiquement significative de la cote d'Ashworth a été observée avec le chlorhydrate de tizanidine comparativement au placebo 1, 2 et 3 heures après le traitement. La figure 1 ci-dessous montre une comparaison du changement moyen de la tonicité musculaire par rapport à une cote de référence à l'échelle d'Ashworth. La plus grande réduction de la tonicité musculaire a été observée de 1 à 2 heures après le traitement. À 6 heures après le traitement, il devenait impossible de distinguer la tonicité musculaire observée dans les groupes ayant reçu 8 et 16 mg de tizanidine de celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. À l'échelle du patient, une corrélation a été établie entre l'amélioration de la tonicité musculaire et la concentration plasmatique. La concentration plasmatique variait d'un patient à l'autre à une dose donnée. Bien que la dose de 16 mg ait produit un effet plus important, les événements indésirables, dont l'hypotension, ont par contre été plus nombreux et plus marqués que dans le groupe ayant reçu la dose de 8 mg. Aucune différence dans le nombre de spasmes n'a été observée entre les groupes.

FIGURE 1 : Étude à dose unique – Changement moyen de la tonicité musculaire par rapport au début de l'étude, telle que mesurée par l'échelle d'Ashworth \pm intervalle de confiance à 95 % (Une cote d'Ashworth négative correspond à une amélioration de la tonicité musculaire par rapport à la cote de référence.)



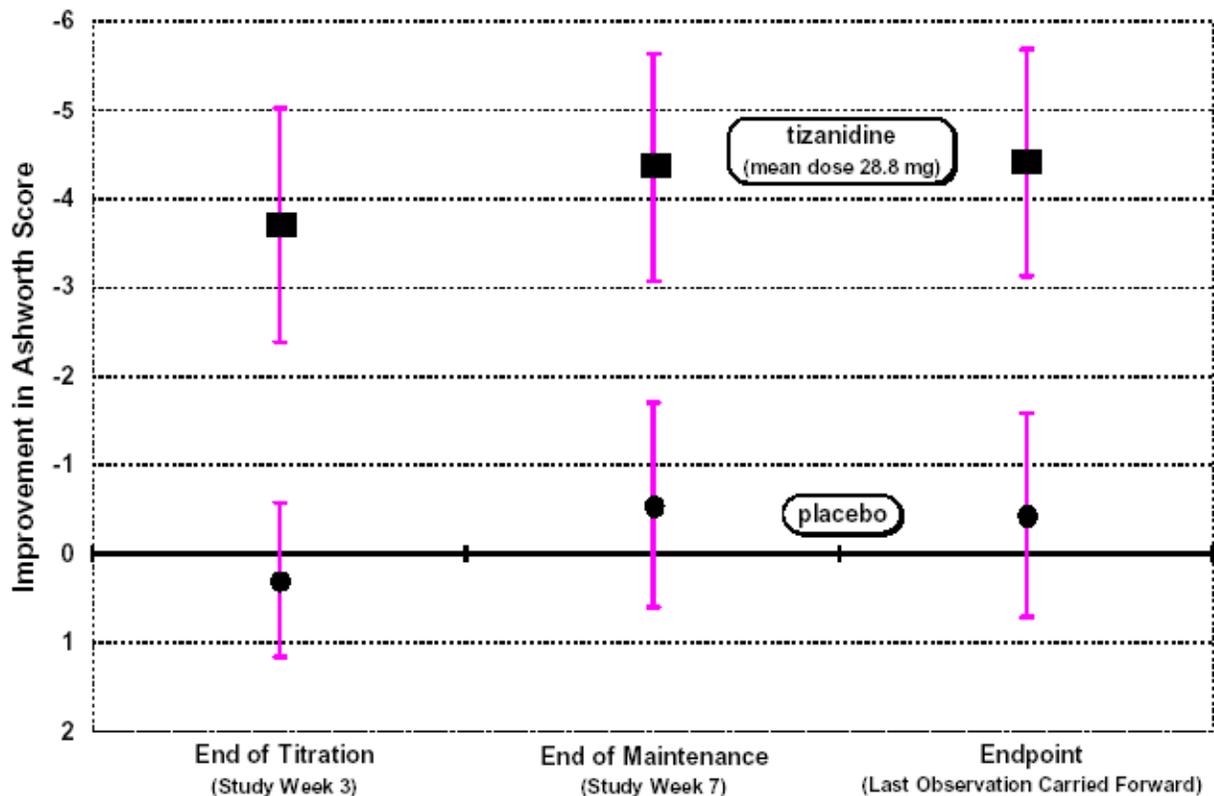
Légende
 Amélioration de la cote d'Ashworth
 Heures après la prise de la dose
 Tizanidine à 16 mg
 Tizanidine à 8 mg
 Placebo

Dans une étude à doses multiples, 118 patients atteints de spasticité secondaire à un traumatisme médullaire ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou du chlorhydrate de tizanidine⁵. Les mesures prises pour garantir l'insu de l'étude ont été similaires à celles prises dans la première étude.

La dose administrée a été graduellement augmentée en l'espace de 3 semaines, jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à une dose de 36 mg par jour administrée en trois doses inégales, soit 10 mg le matin et l'après-midi et 16 mg le soir. Les patients ont ensuite continué à prendre la dose maximale tolérée pendant 4 semaines (phase d'entretien). Tout au long de la phase d'entretien, la tonicité musculaire a été évaluée à l'aide de l'échelle d'Ashworth pendant 2,5 heures après l'administration de la dose du matin ou de l'après-midi. Le dénombrement des spasmes reposait quant à lui sur les données consignées par les patients.

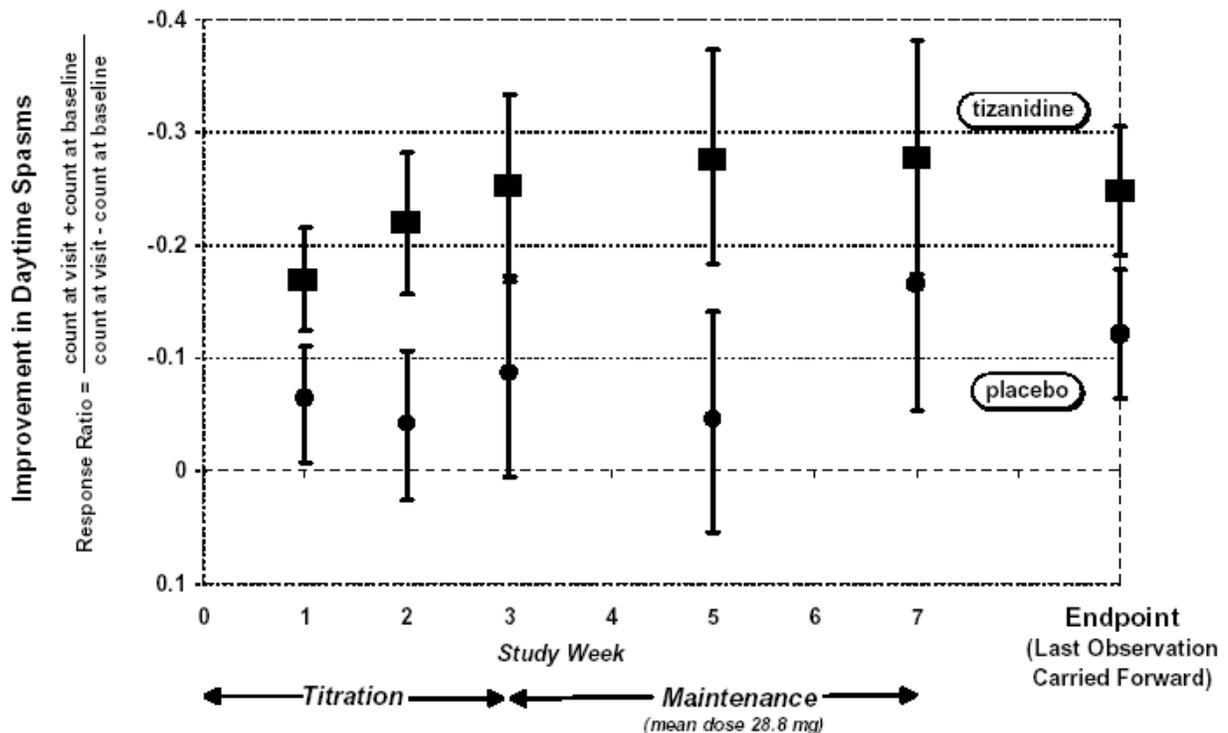
À la fin de l'étude (le protocole précisait le moment de l'évaluation des résultats), une réduction statistiquement significative de la tonicité et des spasmes musculaires a été observée dans le groupe traité par le chlorhydrate de tizanidine comparativement au placebo. La réduction de la tonicité musculaire n'a pas été associée à une diminution de la force musculaire (un résultat souhaitable), mais elle ne s'est pas non plus traduite par un bienfait uniforme au niveau des paramètres évaluant l'accomplissement des activités de la vie quotidienne chez les patients traités par le chlorhydrate de tizanidine. Les figures 2 et 3 ci-dessous comparent le changement moyen de la tonicité musculaire par rapport à la cote de référence à l'échelle d'Ashworth, et le changement moyen au niveau des spasmes présents en journée, d'après les données consignées par les patients.

FIGURE 2 : Étude à doses multiples – Changement moyen de la tonicité musculaire de 0,5 à 2,5 heures après l'administration, telle que mesurée par l'échelle d'Ashworth ± intervalle de confiance à 95 %
(Une cote d'Ashworth négative correspond à une amélioration de la tonicité musculaire par rapport à la cote de référence.)



Légende
 Amélioration de la cote d'Ashworth
 Fin de la phase d'ajustement posologique (semaine 3 de l'étude)
 Fin de la phase d'entretien (semaine 7 de l'étude)
 Fin de l'étude (dernière observation rapportée)
 Tizanidine (dose moyenne de 28,8 mg)
 Placebo

FIGURE 3: Multiple Dose Study - Mean Change in Response Ratio of Daytime Spasms \pm 95% Confidence Interval
 (A Negative Response Ratio Signifies an Improvement in Spasms from Baseline)



Légende

Amélioration des spasmes en journée

Rapport des réponses = $\frac{\text{nombre de spasmes à la visite} + \text{nombre de spasmes au début de l'étude}}{\text{nombre de spasmes à la visite} - \text{nombre de spasmes au début de l'étude}}$

Semaines de l'étude

Phase d'ajustement posologique

Phase d'entretien (dose moyenne de 28,8 mg)

Fin de l'étude (dernière observation rapportée)

Tizanidine

Placebo

Dans une deuxième étude à doses multiples, 187 patients atteints de spasticité consécutive à la sclérose en plaques ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou du chlorhydrate de tizanidine⁶. La dose a été graduellement augmentée pendant 3 semaines, jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à une dose de 36 mg par jour administrée en trois doses égales. Les patients ont ensuite continué de recevoir la dose maximale tolérée pendant 9 semaines (phase d'entretien).

Tout au long de la phase d'entretien, la tonicité musculaire a été évaluée à l'aide de l'échelle d'Ashworth, tandis que l'efficacité globale a été évaluée à la fois par le patient et par le chercheur.

Une réduction statistiquement significative de la tonicité musculaire a été observée dans le groupe traité par le chlorhydrate de tizanidine comparativement au placebo à la dernière évaluation de la tonicité musculaire réalisée pendant la phase d'entretien (le protocole précisait le moment de l'évaluation des résultats) et tout au long de la phase d'entretien. La réduction de la tonicité musculaire n'a pas été associée à une diminution de la force musculaire.

PHARMACOLOGIQUES DÉTAILLÉE

Dans le cortex cérébral du veau, la tizanidine s'est révélée posséder une affinité sélective pour les récepteurs α_2 -adrénergiques ($CI_{50} = 2,1$ nM) par rapport aux récepteurs α_1 -adrénergiques ($CI_{50} = 4,687$ nM). Dans la membrane rénale du rat, la tizanidine s'est révélée avoir une plus grande affinité pour les récepteurs de l'imidazoline ($K_i = 4$ nM) que pour les récepteurs α_2 -adrénergiques ($K_i = 91$ nM).

L'affinité de la tizanidine pour les adrénorécepteurs α_2 a été évaluée dans des tissus et des lignées cellulaires qui n'exprimaient qu'un seul des trois sous-types du récepteur, à savoir α_2A , α_2B ou α_2C . Les valeurs de la constante d'inhibition (K_i) pour la tizanidine ont été de 65, 167 et 107 nM pour les récepteurs α_2A , α_2B et α_2C , respectivement.

La tizanidine, à une concentration comprise entre 3 nM et 1 fM, s'est révélée avoir une activité α_2 -agoniste *in vitro* dans deux échantillons de tissu musculaire lisse périphérique, soit le canal déférent du rat et l'iléum du cobaye. La tizanidine s'est révélée inhiber la réponse contractile à la stimulation électrique, un effet inhibé par la yohimbine, un α_2 -antagoniste, mais non par la prazosine, un α_1 -antagoniste.

Contrairement au dantrolène, l'activité de la tizanidine s'est révélée faible sinon nulle dans deux modèles visant à démontrer les effets directs sur le muscle (stimulation directe du nerf péronier chez des chats anesthésiés au chloralose et préparation *in vitro* de nerf phrénique innervant le diaphragme chez le rat).

En ce qui concerne les effets sur l'activité réflexe, la tizanidine s'est néanmoins révélée être active sur des modèles animaux entiers. Elle a inhibé le réflexe d'étirement tonique des membres chez des lapins conscients à une puissance 12 fois supérieure à celle du diazépam et 16 fois supérieure à celle du baclofène. L'effet inhibiteur de la tizanidine sur le réflexe d'extension était maximal après 5 minutes. La demie-vie associée à la durée de l'effet était de 21 minutes. Aucune tolérance à cet effet n'a été observée au cours d'un traitement de 14 jours.

Le réflexe de flexion chez le rat a servi à la modélisation du réflexe polysynaptique. Chez des rats intacts anesthésiés et des rats décérébrés non anesthésiés, la tizanidine a supprimé la réponse à l'électromyogramme après stimulation du réflexe de flexion, effet que le prétraitement par la yohimbine, un α_2 -antagoniste, pourrait prévenir. Il a toutefois été observé chez des rats ayant subi une spinalisation aiguë que la tizanidine facilitait les réflexes, un effet réversible en présence du prazosine, un α_1 -antagoniste, mais non de la yohimbine, un α_2 -antagoniste.

La tizanidine s'est révélée active dans un modèle de rigidité induite par l'association dropéridol/fentanyl chez le rat. La tizanidine a été plus puissante à cet égard que le baclofène ou que le diazépam (dose efficace moyenne [DE₅₀] de 0,5, 4 et 5,2 mg/kg par voie orale pour la tizanidine, le diazépam et le baclofène, respectivement).

La tizanidine, le baclofène et le diazépam se sont révélés être aussi efficaces pour inhiber la rigidité dans un modèle de décérébration gamma chez le rat (DE₅₀ de 0,5 mg/kg, 1,3 mg/kg et 3,8 mg/kg par voie i.v.). Les deux principaux métabolites de la tizanidine décelés dans les urines et le sang humains, les métabolites 3 et 4, n'ont eu aucune activité pharmacologique dans ce modèle.

Une réduction de l'activité motrice, une perturbation de la démarche et une ataxie ont été observées après l'administration de tizanidine à raison de 10 mg/kg chez la souris et de 2,5 mg/kg chez le rat, par voie orale. Ces doses étaient entre 5 et 20 fois supérieures à la DE₅₀ orale nécessaire pour inhiber la rigidité musculaire induite par le dropéridol/fentanyl chez le rat (0,5 mg/kg).

Des effets sédatifs ont été observés chez le macaque rhésus à des doses administrées par voie orale comprises entre 6 et 10 mg/kg et chez le babouin à des doses administrées par voie orale comprises entre 8 et 16 mg/kg et à une dose administrée par voie intraveineuse de 1 mg/kg.

Chez le rat normotendu, des doses orales de 0,3 et 1,0 mg/kg de tizanidine ont été associées à une légère baisse initiale de la tension artérielle (maximum de 12 %), suivie d'une élévation de la tension artérielle (maximum de 12 %) entre 1,5 et 7 heures après l'administration. À une dose administrée par voie orale de 3,0 mg/kg, une baisse statistiquement significative de la tension artérielle systémique et de la fréquence cardiaque a été observée (environ 13 %) et s'est maintenue pendant 5 et 2 heures, respectivement. Dans un modèle de rat hypertendu, une dose administrée par voie orale de 5 mg/kg de tizanidine a été associée à une baisse maximale de 25 % de la tension artérielle moyenne.

Chez des rats et des chiens anesthésiés, la tizanidine administrée par voie intraveineuse à des doses de 0,03 et 0,1 mg/kg a produit une réponse vasopressive passagère suivie d'une hypotension et d'une bradycardie persistantes. La phénoxybenzamine, un inhibiteur des récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques, a supprimé la réponse vasopressive initiale à la tizanidine chez des rats anesthésiés. Chez des chats anesthésiés, la tizanidine à une dose cumulative de 0,7 mg/kg administrée par voie intraveineuse a fait baisser la tension artérielle de 35 % maximum.

La tizanidine semble agir sur la tension artérielle en induisant une vasoconstriction médiée par les récepteurs α -adrénergiques dans les vaisseaux périphériques et en agissant sur les récepteurs α -adrénergiques centraux qui régulent l'activité sympathique périphérique.

TOXICOLOGIE

De légères élévations réversibles du taux de transaminases SGPT/ALT ont été observées après l'administration par voie orale de tizanidine dans le cadre d'études ayant évalué la toxicité subchronique (13 semaines) chez le rat et le chien, et dans le cadre d'une étude ayant évalué la toxicité chronique (52 semaines) chez le chien. De légers changements histopathologiques réversibles ont également été signalés dans des études ayant évalué la toxicité subchronique chez le rat et le chien à des doses représentant environ 55 et 6 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, respectivement. Pour cette comparaison et toutes les comparaisons subséquentes, le poids de référence était celui d'un être humain de faible corpulence (50 kg).

Dans plusieurs études de 13 semaines ayant évalué la toxicité subchronique, la dose maximale à laquelle aucun effet toxique n'a été observé était de 1,7 mg/kg chez le rat et de 0,3 mg/kg chez le chien.

La fréquence cardiaque des chiens ayant reçu des doses de 1,5 mg/kg pendant l'étude de 52 semaines ayant évalué la toxicité chronique a diminué de 40 % et l'intervalle QT s'est allongé. Une légère sédation, des vomissements ou un équilibre instable et une hypersalivation ont également été observés à cette dose. La dose maximale à laquelle aucun effet toxique n'a été observé dans cette étude était de 0,45 mg/kg.

Études de tératologie

Les études sur la reproduction réalisées chez le rat à des doses administrées par voie orale de tizanidine allant jusqu'à environ 4 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain n'ont pas fourni de données attestant d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Toutefois, à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez le rat (de 5 à plus de 130 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain), la durée de la grossesse s'est trouvée prolongée, la mortalité prénatale et périnatale a augmenté et des retards dans le développement (réduction du poids fœtal, retard de la maturation des os plus fréquent) ont été observés.

Il a été montré que la tizanidine passait dans le lait des mères chez le rat, selon un rapport de concentration lait/sang de 1,8:1. Des résultats anormaux ont été obtenus à des tests fournissant des indications sur le fonctionnement du système nerveux central chez de jeunes rates qui allaitaient. Plusieurs changements observés dans le développement de la progéniture pourraient être attribués à la toxicité du médicament chez la mère ou à des effets directs du médicament sur le nouveau-né après ingestion par le lait maternel.

Les études sur la reproduction chez le lapin à des doses de tizanidine plus de 40 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain n'ont mis en évidence aucun signe d'embryotoxicité ni de tératogénicité.

Mutagenèse

La tizanidine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène lors des épreuves *in vitro* suivantes : test d'Ames, test de mutation génique sur cellules mammaliennes et test d'aberrations chromosomiques sur cellules de hamster chinois.

Les résultats obtenus aux épreuves *in vivo* suivantes ont également été négatifs : test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse chez la souris, test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse et test de cytotoxicité chez le hamster chinois, test de mutation létale dominante chez la souris et test de la synthèse d'ADN non programmée chez la souris.

Carcinogénèse

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé dans deux études alimentaires chez les rongeurs. La tizanidine a été administrée à des souris pendant 78 semaines à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg, soit deux fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m². La tizanidine a également été administrée à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg, soit 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m². Aucune augmentation statistiquement significative des tumeurs n'a été notée chez l'une ou l'autre des espèces.

Détérioration de la fécondité

La tizanidine n'a pas nui à la fertilité chez le rat mâle à une dose de 10 mg/kg, soit environ 2,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m², ni chez le rat femelle à une dose de 3 mg/kg, soit environ la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m². La fertilité s'est trouvée réduite chez les mâles qui recevaient 30 mg/kg (8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²) et chez les femelles qui recevaient 10 mg/kg (2,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m²). Des effets sur le comportement maternel et des signes cliniques tels qu'une sédation profonde, une perte de poids et l'ataxie, ont été observés à ces doses.

RÉFÉRENCES

1. Coward DM. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 9): 6-11.
2. Coward DM, *et al.* Pharmacological Properties of Tizanidine (DS 103-282). Stuttgart, New York: FK Schattauer Verlag; 1994: 61-71.
3. Delwaide PJ, *et al.* Tizanidine and electrophysiologic analysis of spinal control mechanisms in humans with spasticity. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 9) : 21-28.
4. Nance PW, *et al.* Relationship of the anti-spasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1997; 54: 731-736.
5. Nance PW, *et al.* Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 9): 44-52.
6. Barnes MP, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 9): 70-78.
7. Monographie de produit de ^{Pr}ZANAFLEX[®], date de rédaction : 15 octobre 2012 Numéro de contrôle:154316. Paladin Labs Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-TIZANIDINE (comprimé de chlorhydrate de tizanidine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada de MYLAN-TIZANIDINE et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet MYLAN-TIZANIDINE. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :
MYLAN-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) est un médicament utilisé pour réduire la spasticité qui peut accompagner certains troubles médicaux, comme un traumatisme médullaire ou la sclérose en plaques.

Effets de ce médicament :
La tizanidine réduirait la spasticité en diminuant l'activité des nerfs responsables de la spasticité musculaire et en provoquant un relâchement musculaire (effet global).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
MYLAN-TIZANIDINE ne doit pas être utilisé par :

- les patients allergiques au médicament ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux (voir ci-dessous). Si vous présentez une réaction allergique ou un effet secondaire grave ou inhabituel, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin;
- les patients qui prennent de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine;
- les patients chez qui la spasticité est nécessaire au maintien de la position debout ou de l'équilibre pendant le mouvement.

Ingrédient médicinal :
Chlorhydrate de tizanidine

Ingrédients non médicinaux importants : Lactose anhydre.
Les autres ingrédients non médicinaux sont les suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal et acide stéarique.

Forme posologique :
Comprimé de 4 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MYLAN-TIZANIDINE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si l'une des situations suivantes vous concerne :

- si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à MYLAN-TIZANIDINE ou à d'autres substances, comme un aliment, un agent de conservation ou un colorant;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous suivez un traitement antihypertenseur (pour faire baisser une tension artérielle élevée), prenez des contraceptifs oraux (pilules contraceptives), de la fluvoxamine, de la ciprofloxacine ou de la phénytoïne.

Abstenez-vous de conduire et de faire fonctionner de l'équipement dangereux si vous n'êtes pas sûr de la manière dont ce médicament agit sur vous ou si vous ressentez de la somnolence, si vous avez de la difficulté à coordonner vos mouvements ou si votre vision est trouble.

Il est important de signaler à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments qui vous sont prescrits par un médecin, ceux que vous achetez vous-même sans ordonnance et les remèdes à base de plantes médicinales que vous prenez. Demandez l'avis de votre médecin avant de commencer à prendre un nouveau médicament ou un nouveau remède à base de plantes médicinales pendant le traitement à MYLAN-TIZANIDINE.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

N'utilisez pas MYLAN-TIZANIDINE si vous prenez de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine.

L'alcool et les autres substances qui exercent un effet dépresseur sur le système nerveux central (médicaments qui provoquent une somnolence ou une baisse de la vivacité d'esprit, comme les antihistaminiques, les sédatifs, les tranquillisants, les somnifères, les antidouleurs délivrés sur ordonnance, les narcotiques, les anticonvulsifs, les autres relaxants musculaires et les anesthésiants) peuvent accentuer la somnolence provoquée par MYLAN-TIZANIDINE.

Les autres médicaments susceptibles d'interagir avec MYLAN-TIZANIDINE sont les suivants :
acétaminophène, contraceptifs oraux, antihypertenseurs, antiarythmiques (p. ex., amiodarone, mexilétine, propafénone), cimétidine (antiacide), antibiotiques de type fluoroquinolone (p. ex., norfloxacine, moxifloxacine) et ticlopidine (anticoagulant).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Il est très important de prendre MYLAN-TIZANIDINE de la manière prescrite par votre médecin. Ne prenez pas de doses plus importantes ou plus fréquentes que celles prescrites par votre médecin. Pendant les premières semaines de traitement, il se peut que votre médecin modifie la dose pour répondre à vos besoins particuliers.

Si vous devez cesser de prendre MYLAN-TIZANIDINE, il faut procéder de manière graduelle, conformément aux directives de votre médecin.

La nourriture peut modifier l'absorption de MYLAN-TIZANIDINE dans votre organisme. Il est donc important de le prendre tout le temps de la même manière. À titre d'exemple, si vous avez l'habitude de prendre MYLAN-TIZANIDINE avec un repas, vous devez le prendre avec de la nourriture à chaque fois. Si vous avez l'habitude de prendre MYLAN-TIZANIDINE à jeun, vous devez toujours le prendre avant de manger.

Surdosage

La majorité des cas de surdosage de la tizanidine signalés après la commercialisation ont été associés à la somnolence, à un état proche du sommeil, très long ou profond dont l'individu sortait brièvement à la suite d'une stimulation très énergique (stupeur) ou ne sortait pas du tout (coma), à des battements cardiaques anormalement lents, à une baisse de la tension artérielle et à une difficulté à respirer.

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin et l'urgence de l'hôpital le plus proche, même si vous n'avez pas l'impression d'être malade.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé de médicament, veuillez communiquer sans tarder avec votre centre **antipoison régional**.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

MYLAN-TIZANIDINE peut occasionner une xérostomie, une somnolence, une faiblesse, une fatigue, des hallucinations ou des étourdissements chez certains patients.

MYLAN-TIZANIDINE peut provoquer une baisse de la tension artérielle. Dans certains cas, la baisse de la tension artérielle peut occasionner des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement lorsque la personne passe soudainement de la position assise ou couchée à la position debout. Se lever lentement peut réduire ce risque.

De rares cas de lésions hépatiques ont été signalés chez des patients traités à chlorhydrate de tizanidine. Il se peut que votre médecin surveille le fonctionnement de votre foie à l'aide de tests (ALT/SGPT et AST/SGOT) pendant le traitement à MYLAN-TIZANIDINE.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hallucinations		√
	Hypotension (étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement)		√
Rare	Problème de foie [symptômes : nausées, vomissements et baisse de l'appétit accompagnés de démangeaisons, d'une coloration jaunâtre de la peau ou des yeux et d'urines foncées]		√*

	Réactions allergiques (peau rouge ou bosselée, éruption cutanée, urticaire, enflure, difficulté à respirer)			√*	<p><u>DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS</u></p> <p>Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet • Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1- 866-234-2345 • En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir <ul style="list-style-type: none"> - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 - par la poste à : <p align="right">Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice postal 0701E Ottawa (Ontario) K1A 0K9</p>
	Dégradation des fibres musculaires [symptômes : couleur anormale des urines (foncées, rouges ou brunes), sensibilité des muscles à la pression, faiblesse du ou des muscles concernés, faiblesse généralisée ou raideur et douleur musculaires]		√		

* Si vous pensez que vous présentez ces effets secondaires, il est important de consulter immédiatement votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus pendant le traitement à MYLAN-TIZANIDINE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

MYLAN-TIZANIDINE doit être gardé hors de la portée des enfants et à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : 19 Avril 2013



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca