

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-TIZANIDINE**

**Comprimés de chlorhydrate de tizanidine, USP**

**Tizanidine à 2 mg et 4 mg**

**Antispasmodique**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
Canada M9L 1T9**

**DATE DE RÉDACTION:  
25 octobre 2023**

**Numéro de contrôle : 279972**

Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE 16	
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	18
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	23
TOXICOLOGIE .....	25
RÉFÉRENCES .....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>28</b>

**PrAPO-TIZANIDINE**  
**Comprimés de chlorhydrate de tizanidine, USP**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés à 2 mg et 4 mg	acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose anhydre et silice colloïdale <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes :**

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

**Personnes âgées :**

Les études cliniques et l'expérience acquise permettent de croire en des différences d'innocuité ou d'efficacité chez les personnes âgées, et une brève discussion de ces différences se trouve dans les sections appropriées (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**Enfants (< 18 ans) :**

Aucune donnée n'est disponible sur cette population.

**CONTRE-INDICATIONS**

Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la présente monographie.

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

APO-TIZANIDINE est contre-indiqué lorsque la spasticité est nécessaire pour préserver les capacités fonctionnelles du patient, telles que le maintien de la position debout et l'équilibre durant l'activité locomotrice.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### **Hypotension**

Le chlorhydrate de tizanidine est un agoniste  $\alpha_2$ -adrénergique (comme la clonidine) capable d'induire une hypotension. Dans le cadre d'une étude portant sur une dose unique au cours de laquelle la tension artérielle a fait l'objet d'une surveillance étroite après la prise du médicament, deux patients sur trois traités au moyen de 8 mg de tizanidine ont présenté une réduction de 20 % de la tension artérielle diastolique ou systolique. Cette baisse de tension artérielle, qui est survenue dans l'heure suivant la prise du médicament, a atteint son maximum de deux à trois heures après la prise du médicament et, dans certains cas, a été associée à une bradycardie, à une hypotension orthostatique, à une sensation de « tête légère » ou à des étourdissements et, rarement, à une syncope. Lié à la dose, l'effet hypotenseur a été mesuré après la prise d'une dose unique  $\geq 2$  mg.

Il est possible de réduire au minimum le risque d'hypotension importante en augmentant graduellement la dose et en surveillant étroitement l'apparition de signes et symptômes d'hypotension avant d'augmenter la dose. Les patients qui passent de la position couchée à la position debout immobile pourraient présenter un risque accru d'effets hypotenseurs et orthostatiques.

La prudence est de mise lorsqu'APO-TIZANIDINE doit être prescrit à des patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique ou de tension artérielle labile, ou encore à des patients qui reçoivent un traitement antihypertenseur concomitant. APO-TIZANIDINE ne doit pas être pris en concomitance avec d'autres agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques.

#### **Risque de lésions hépatiques**

Dans certains cas, la prise de tizanidine est associée à des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, le plus souvent de type hépatocellulaire.

Dans le cadre d'études contrôlées, environ 5 % des patients traités par la tizanidine ont obtenu des résultats aux tests de la fonction hépatique (ALT/SGPT, AST/SGOT) plus de trois fois ceux de la limite supérieure de la normale (deux fois supérieurs lorsque le taux initial était élevé). Les patients demeurent généralement asymptomatiques malgré l'augmentation du taux d'aminotransférases. Certains cas de nausées, de vomissements, d'anorexie et d'ictère ont été signalés. L'élévation des taux d'enzymes hépatiques survenait habituellement au cours des six premiers mois du traitement par la tizanidine et, dans la plupart des cas, les taux sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement, et ce, sans séquelles déclarées. D'après les données de pharmacovigilance, trois décès consécutifs à une insuffisance hépatique ont été signalés parmi les patients traités par la tizanidine, dont un cas d'hépatite fulminante mortelle.

Il est recommandé de surveiller les taux d'aminotransférases au cours des six premiers mois de traitement (p. ex. à l'instauration du traitement, puis 1, 3 et 6 mois plus tard), ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite, en fonction de l'état clinique. Étant donné son effet hépatotoxique possible, la tizanidine doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

## **Sédation**

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées portant sur plusieurs doses du médicament, 48 % des patients recevant l'une ou l'autre des doses de tizanidine se sont plaints de sédation en tant qu'effet indésirable. Dans 10 % des cas, on estimait que la sédation était grave, par rapport à < 1 % des patients du groupe placebo. La sédation peut nuire à l'accomplissement des activités quotidiennes.

Cet effet semble lié à la dose. Dans le cadre d'une étude portant sur une dose unique, 92 % des patients ayant reçu 16 mg de tizanidine ont déclaré avoir présenté de la somnolence au cours de la période de 6 heures de l'étude. Comparativement, 76 % des patients ayant reçu 8 mg de tizanidine et 35 % de ceux ayant reçu un placebo ont déclaré avoir subi le même effet. Les patients ont commencé à remarquer cet effet 30 minutes après la prise du médicament. L'effet maximal était atteint 1,5 heure après la prise du médicament. Parmi les patients recevant une dose unique de 16 mg, 51 % ont déclaré continuer à présenter de la somnolence 6 heures après l'administration du médicament, par rapport à 13 % des patients du groupe prenant un placebo ou 8 mg de tizanidine.

Dans le cadre d'études portant sur plusieurs doses, la prévalence de patients subissant une sédation était maximale après la première semaine d'augmentation graduelle de la dose, avant de demeurer stable pendant toute la phase d'entretien de l'étude.

## **Hallucinations**

L'utilisation de tizanidine a été associée à des hallucinations. Des hallucinations visuelles formées ou des délires ont été signalés chez 5 des 170 patients (3 %) participant à deux études cliniques contrôlées nord-américaines. La plupart des patients avaient conscience que les événements n'étaient pas réels. Un patient a manifesté des psychoses associées à des hallucinations. Un patient a continué à présenter des problèmes pendant au moins 2 semaines après l'interruption du traitement par la tizanidine. Il faut envisager de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement chez les patients traités par APO-TIZANIDINE qui ont des hallucinations. Il faut être particulièrement vigilant lorsqu'APO-TIZANIDINE est administré à des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques.

## **Base de données limitée sur l'utilisation prolongée de doses uniques supérieures à 8 mg et de doses multiples supérieures à 24 mg par jour**

L'expérience clinique relative à la prise à long terme de doses uniques 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 uniques 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. Il n'y a pratiquement aucune donnée sur l'administration à long terme de doses diurnes uniques de 16 mg de tizanidine. Puisque l'expérience provenant d'études cliniques à long terme portant sur la prise de doses élevées est rare, seuls les événements indésirables dont l'incidence était relativement élevée sont susceptibles d'avoir été relevés.

## **Arrêt du traitement par APO-TIZANIDINE**

S'il faut mettre fin au traitement, particulièrement chez un patient prenant des doses élevées sur une longue période, la dose doit être diminuée graduellement pour réduire au minimum le risque de symptômes liés au sevrage, ainsi que le risque d'hypertension, de tachycardie et d'hypertonie de rebond.

**Les précautions supplémentaires qui s'imposent sont présentées ci-après en ordre alphabétique.**

### **Cancérogène et mutagène**

Les seules données dont on dispose proviennent d'études menées chez l'animal (cancérogénicité) et d'essais *in vitro* et *in vivo* (mutagène) (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Cardiovasculaire**

Un allongement de l'intervalle QT et une bradycardie ont été observés dans le cadre d'études portant sur la toxicité chronique menées chez le chien à des doses équivalentes à la dose maximale utilisée chez l'être humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Aucun électrocardiogramme n'a été effectué dans le cadre des études cliniques contrôlées. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés avec le traitement par la tizanidine après la commercialisation du médicament, de même que quelques cas de torsades de pointes, mais aucun événement ne s'est révélé mortel.

**La prudence est de mise lorsqu'APO-TIZANIDINE est prescrit en association avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.**

Le chlorhydrate de tizanidine peut provoquer une hypotension s'accompagnant parfois de bradycardie et d'hypotension orthostatique, d'étourdissements et, rarement, de 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 passagers de sevrage à des doses > 35 fois à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Ces signes passagers de sevrage (déambulation, mouvements brefs saccadés et comportement d'évitement à l'égard de l'observateur) n'ont pas cessé avec l'administration de naloxone. La tizanidine s'apparente fortement à la clonidine, laquelle est souvent employée de façon abusive en association avec des narcotiques, et dont l'arrêt brusque provoque des symptômes de rebond. L'arrêt brusque du traitement par la tizanidine a donné lieu à des cas de symptômes de rebond. Certains rapports de cas tendaient à indiquer que ces patients faisaient aussi un mésusage d'opiacés. Les symptômes de sevrage comprenaient, sans toutefois s'y limiter, les suivants : hypertension, tachycardie, hypertonie, convulsions, tremblements et anxiété. Comme c'est le cas avec la clonidine, ces symptômes sont plus susceptibles de se produire chez les sujets recevant des doses élevées surtout sur de longues périodes. On a également signalé des cas d'abus de la tizanidine et de dépendance à celle-ci; la plupart d'entre eux sont survenus pendant la prise concomitante d'opiacés, de benzodiazépines, d'autres hypnotiques ou de plusieurs analgésiques. Il convient de surveiller l'apparition de tout signe d'abus de la tizanidine, surtout chez les patients qui prennent des opiacés ou des benzodiazépines en concomitance.

### **Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la CYP 1A2**

La prise concomitante de tizanidine et d'inhibiteurs modérés à puissants de la CYP450 1A2 est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La prise concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un puissant inhibiteur de la CYP450 1A2 chez l'être humain, s'est traduite 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 la 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 le cadre des deux études (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs de la CYP 1A2, tels que des antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine) et la ticlopidine, devrait être évitée ou instaurée avec prudence.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Renseignements à fournir aux patients**

Il faut aviser les patients du fait que l'expérience clinique avec APO-TIZANIDINE est limitée, tant pour ce qui est de la durée d'utilisation que pour ce qui est des doses élevées nécessaires pour réduire le tonus musculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Étant donné la possibilité qu'APO-TIZANIDINE abaisse la tension artérielle, les patients doivent être avisés du risque d'hypotension orthostatique cliniquement significatif associé à la prise du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

En raison du risque de sédation, il faut avertir les patients de ne pas entreprendre d'activités nécessitant une grande vigilance, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Les patients doivent aussi savoir que les effets sédatifs du médicament peuvent être additifs lorsqu'APO-TIZANIDINE est pris en concomitance avec d'autres médicaments (baclofène, benzodiazépines) ou des substances qui agissent comme des dépresseurs du SNC (p. ex. l'alcool).

### **Neurologique**

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

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

### **Ophthalmologique**

Une dégénérescence rétinienne liée à la dose et des taies cornéennes ont été observées dans le cadre d'études menées chez l'animal à des doses équivalentes à environ la dose maximale recommandée exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Aucun cas de taie cornéenne ni de dégénérescence rétinienne n'a été signalé dans le cadre des études cliniques.

### **Rénal**

APO-TIZANIDINE doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale (CICr < 25 ml/min), car la clairance chez ces patients est réduite de plus de 50 %. Les doses individuelles doivent par ailleurs être réduites durant l'ajustement posologique chez ces patients. Si des doses plus élevées sont nécessaires, il faut accroître 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 courants (sécheresse buccale, somnolence, asthénie et étourdissements), car ceux-ci indiquent un surdosage possible.

### **Populations particulières**

#### **Utilisation chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux**

APO-TIZANIDINE doit être administré avec prudence aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux, car la clairance de la tizanidine est réduite d'environ 50 % chez ces patientes. Les doses individuelles doivent par ailleurs être réduites durant l'ajustement posologique chez ces patientes.

**Femmes enceintes :** L'effet d'APO-TIZANIDINE sur le travail et l'accouchement chez l'être humain est inconnu.

Les études portant sur reproduction menées chez le rat à une dose de 3 mg/kg, qui équivaut à la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>, et chez le lapin à une dose de 30 mg/kg, qui équivaut à 16 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> a prolongé le temps de gestation chez les rates. La mortalité prénatale et périnatale chez les rats était plus élevée et un retard du développement a été observé. Les pertes après l'implantation ont augmenté chez le lapin à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg, l'équivalent d'au moins 0,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>. APO-TIZANIDINE n'a pas été étudié chez la femme enceinte. APO-TIZANIDINE ne devrait être administré 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 APO-TIZANIDINE est excrété dans le lait maternel, mais étant donné qu'il s'agit d'un médicament liposoluble, on peut s'attendre à ce que ce soit le cas.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'APO-TIZANIDINE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont fait l'objet d'aucune étude adéquatement conçue et bien contrôlée.

**Personnes âgées :** APO-TIZANIDINE doit être administré avec prudence aux personnes âgées, car la clairance chez ces sujets est quatre fois moindre que dans la population générale.



## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur plusieurs doses, 264 patients ont été traités par la tizanidine et 261 ont reçu un placebo. Les effets indésirables, y compris des événements parfois graves, ont été signalés plus fréquemment dans le groupe recevant la tizanidine que dans le groupe placebo.

### **Effets indésirables courants ayant mené à l'arrêt du traitement**

Dans le cadre de trois études cliniques contrôlées par placebo portant sur plusieurs doses, 45 patients recevant la tizanidine sur 264 (17 %) et 13 patients recevant un placebo sur 261 (5 %) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les patients qui se sont retirés de l'étude abandonnaient souvent leur traitement pour plus d'une raison. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par la tizanidine dans le cadre des études cliniques contrôlées étaient l'asthénie (faiblesse, épuisement ou fatigue) (3 %), la somnolence (3 %), la sécheresse buccale (3 %), l'augmentation des spasmes ou du tonus musculaires (2 %) et les étourdissements (2 %).

### **Événements indésirables cliniques le plus souvent observés en association avec la prise d'APO-TIZANIDINE**

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur plusieurs doses ayant été menées auprès de 264 patients présentant de la spasticité, les événements indésirables les plus fréquents étaient la sécheresse buccale, la somnolence/sédation, l'asthénie (faiblesse, épuisement ou fatigue) et les étourdissements. Trois patients sur quatre estimaient que les événements étaient d'intensité légère ou modérée, alors qu'un patient sur quatre estimait qu'ils étaient graves. Ces événements semblaient liés à la dose.

### **Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

Les événements mentionnés reflètent l'expérience acquise dans des conditions de surveillance étroite d'études cliniques menées auprès d'une population de patients répondant à des critères de sélection très rigoureux. Dans la pratique clinique réelle ou dans le cadre d'autres études cliniques, ces estimations de la fréquence des effets indésirables pourraient ne pas s'appliquer, car les conditions d'utilisation, les méthodes de déclaration des effets et les types de patients traités pourraient différer. Le tableau 1 présente les signes et symptômes observés en cours de traitement qui ont été signalés par plus de 2 % des patients ayant reçu la tizanidine dans le cadre de trois études cliniques contrôlées par placebo portant sur plusieurs doses, lorsque la fréquence dans le groupe recevant la tizanidine était aussi élevée que celle observée dans le groupe placebo. Ces événements ne sont pas nécessairement liés au traitement par la tizanidine. À titre de comparaison, la fréquence correspondante de l'événement (pour 100 patients) observée chez les patients ayant reçu le placebo est également indiquée.

**Tableau 1 – Études contrôlées par placebo portant sur plusieurs doses (effets indésirables fréquents [ $> 2\%$ ] signalés dont la fréquence observée avec la tizanidine est plus élevée qu’avec le placebo)**

	<b>Tizanidine n = 264 (%)</b>	<b>Placebo n = 261 (%)</b>
Sécheresse buccale	49	10
Somnolence	48	10
Asthénie*	41	16
Étourdissements	16	4
IVU	10	7
Infection	6	5
Constipation	4	1
Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique	3	< 1
Vomissements	3	0
Trouble de l’élocution	3	0
Amblyopie (vision trouble)	3	< 1
Besoin plus fréquent d’uriner	3	2
Syndrome grippal	3	2
Augmentation du taux de SGPT/d’ALT	3	< 1
Dyskinésie	3	0
Nervosité	3	< 1
Pharyngite	3	1
Rhinite	3	2

\* Faiblesse, épuisement et fatigue

Dans le cadre d’une étude contrôlée par placebo portant sur une dose unique menée auprès de 142 patients présentant de la spasticité, on a demandé spécifiquement aux patients s’ils avaient présenté l’un des quatre événements indésirables les plus courants, soit la sécheresse buccale, la somnolence, l’asthénie (faiblesse, épuisement ou fatigue) et les étourdissements.

En outre, des cas d’hypotension et de bradycardie ont été observés. Le tableau 2 résume la survenue de ces événements indésirables. De façon générale, les autres événements ont été signalés chez 2 % des patients ou moins.

	<b>Tizanidine à 8 mg n = 45 (%)</b>	<b>Tizanidine à 16 mg n = 49 (%)</b>	<b>Placebo n = 48 (%)</b>
Somnolence	78	92	31
Sécheresse buccale	76	88	35
Asthénie*	67	78	40
Étourdissements	22	45	4
Hypotension	16	33	0
Bradycardie	2	10	0

\* Faiblesse, épuisement et fatigue

### **Autres événements indésirables observés pendant l'évaluation de la tizanidine**

La tizanidine a été administrée à 1 187 patients prenant part à d'autres études cliniques pour lesquelles les renseignements relatifs aux événements indésirables étaient disponibles. Les conditions de même que la durée d'exposition variaient considérablement et les catégories se chevauchaient : études ouvertes et à double, 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 cette exposition ont été consignés par les investigateurs cliniques en utilisant leur propre terminologie.

C'est pourquoi il n'est pas possible d'évaluer avec précision la proportion des patients qui ont présenté des événements indésirables sans d'abord les regrouper pour avoir un plus petit nombre de catégories d'événements normalisées.

La liste qui suit présente les événements indésirables classés selon la terminologie standard COSTART. Les fréquences présentées correspondent par conséquent à la proportion des 1 187 patients exposés à la tizanidine qui ont subi un événement du type mentionné au moins une fois pendant qu'ils recevaient la tizanidine. Tous les événements indésirables ont été inclus à l'exception de ceux qui figuraient déjà au tableau 1. Dans les cas où le terme COSTART était vague au point d'être non informatif, on remplaçait alors ce terme par un autre plus informatif. Il faut souligner que bien que ces événements soient apparus en cours de traitement par la tizanidine, ils pourraient ne pas avoir été causés par ce médicament.

Les événements étaient de plus classés en fonction des différents systèmes du corps humain et énumérés par ordre décroissant de fréquence d'après les définitions suivantes : les événements indésirables fréquents surviennent au moins une fois chez au moins 1 patient sur 100 (n'incluant que ceux qui ne figurent pas déjà dans la liste des résultats du tableau sur les études contrôlées par placebo); les événements indésirables peu fréquents surviennent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000.

**Organisme entier :** *Fréquent* : fièvre; *peu fréquents* : réaction allergique, candidose, malaise, abcès, douleur au cou, septicémie, cellulite, décès, surdose; *rare* : carcinome, anomalie congénitale, tentative de suicide.

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

**Appareil digestif :** *Fréquent* : douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie; *peu fréquents* : dysphagie, lithiase biliaire, fécalome, flatulence, hémorragie gastro-intestinale, hépatite, méléna; *rare* : gastro-entérite, hématomèse, hépatome, occlusion intestinale, lésion hépatique.

**Système sanguin et lymphatique :** *Peu fréquents* : ecchymoses, hypercholestérolémie, anémie, hyperlipémie, leucopénie, leucocytose, septicémie; *rare* : pétéchies, purpura, thrombocythémie, thrombopénie.

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

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

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

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

**Peau et annexes :** *Fréquents* : éruption cutanée, transpiration, ulcère cutané; *peu fréquents* : prurit, peau sèche, acné, alopecie, urticaire; *rares* : érythrodermie, herpès, zona, cancer 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, m norrhagie, pyélonéphrite, rétention urinaire, calcul rénal, fibromyomes utérins hypertrophiés, candidose vaginale, vaginite; *rares* : albuminurie, glycosurie, hématurie, métrorrhagie.

### Effets indésirables observés après la mise en marché

Le tableau 3 présente les événements considérés comme pertinents sur le plan médical ou potentiellement mortels, qui sont associés à l'utilisation de la tizanidine ou dont le lien avec la tizanidine ne peut être complètement exclu.

**Tableau 3 – Déclaration spontanée d'événements indésirables signalés après la mise en marché de la tizanidine**

�v�nement indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Agranulocytose				X
Coagulation intravasculaire disséminée				X
<b>Troubles cardiaques</b>				
Tachycardie				X
�d�me pulmonaire				X
Arrêt cardiaque				X
Torsades de pointes				X
Arrêt cardiorespiratoire				X
Fibrillation ventriculaire				X
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Pyrexie				X
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Anomalie de la fonction hépatique				X

Événement indésirable	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Hépatite				X
Trouble hépatique				X
Ictère				X
Insuffisance hépatique				X
Nécrose hépatique				X
Hépatite fulminante				X
Fibrose hépatique				X
Cirrhose hépatique				X
<b>Troubles du système immunitaire</b>				
Choc anaphylactique				X
<b>Examens</b>				
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG				X
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Rhabdomyolyse				X
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Perte de conscience				X
Accident vasculaire cérébral				X
Infarctus cérébral				X
<b>Troubles mentaux</b>				
État confusionnel				X
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
Insuffisance rénale aiguë				X
Insuffisance rénale				X
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Dyspnée				X
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Érythème polymorphe				X
<b>Troubles vasculaires</b>				
Choc				X
Collapsus circulatoire				X

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs modérés à puissants de la CYP 1A2, tels que la fluvoxamine et la ciprofloxacine (voir CONTRE-INDICATIONS).**

### Aperçu

Des études *in vitro* sur les isoenzymes du cytochrome P450 faisant appel à des microsomes de foie humain indiquent que ni la tizanidine ni ses principaux métabolites ne risquent d'altérer le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. On a signalé des cas d'interactions médicamenteuses entre la tizanidine et des inhibiteurs de la CYP 1A2, tels que des contraceptifs oraux, la fluvoxamine et des fluoroquinolones.

### Acétaminophène :

La tizanidine a retardé de 16 minutes le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $T_{max}$ ) de l'acétaminophène. L'acétaminophène n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la tizanidine.

**Alcool :**

L'alcool a augmenté l'ASC de la tizanidine d'environ 20 %, ainsi que sa  $C_{\max}$  d'environ 15 %. Cela a été associé à une augmentation des effets secondaires liés à la tizanidine. Les effets déprimeurs de la tizanidine et de l'alcool sur le SNC sont additifs.

**Contraceptifs oraux :**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été spécifiquement menée pour évaluer l'interaction entre les contraceptifs oraux et la tizanidine, mais une analyse rétrospective de données pharmacocinétiques populationnelles recueillies après l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses de tizanidine à 4 mg a révélé que, chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux en concomitance, la clairance de la tizanidine est 50 % moindre élevée que chez celles qui n'en prennent pas.

**Antihypertenseurs :**

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo, la tizanidine a été administrée à 30 patients en concomitance avec des antihypertenseurs. L'ajout de tizanidine au traitement antihypertenseur a été associé à une augmentation de 20 à 30 % de l'incidence des réductions cliniquement significatives de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique, comparativement aux patients ayant reçu des antihypertenseurs et un placebo (n = 36) et à ceux ayant reçu la tizanidine seulement (n = 226).

La prise concomitante d'un antihypertenseur et de tizanidine s'est également traduite par une augmentation du nombre de cas d'hypotension orthostatique signalés. Il faut envisager de recourir à des doses initiales plus faibles et à faire preuve de prudence lors de l'ajustement posologique lorsqu'on prescrit APO-TIZANIDINE à des patients recevant un antihypertenseur ou qu'un traitement antihypertenseur doit être instauré chez de patients recevant déjà APO-TIZANIDINE.

**Fluvoxamine et autres inhibiteurs de la CYP 1A2 :**

Il ne faut pas prescrire APO-TIZANIDINE en concomitance avec des inhibiteurs modérés à puissants de la CYP 1A2, tels que la fluvoxamine et la ciprofloxacine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La prise concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 de l'isoenzyme CYP450 chez l'être humain, s'est traduite par une ASC de la tizanidine 33 fois plus grande chez 10 sujets de sexe masculin en bonne santé. La prise concomitante de tizanidine et de ciprofloxacine s'est traduite par une ASC de la tizanidine 10 fois plus grande chez 10 sujets de sexe masculin en bonne santé. Dans le cadre des deux études, une hypotension cliniquement significative, de même que de la somnolence, des étourdissements et une diminution de la performance psychomotrice ont été observés. L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs de la CYP 1A2, tels que des antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine), des contraceptifs oraux et la ticlopidine, devrait être évitée ou instaurée avec prudence (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la CYP 1A2**).

**Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT :**

Un allongement de l'intervalle QT et une bradycardie ont été observés dans le cadre d'études portant sur la toxicité chronique menées chez le chien à des doses équivalant à la dose maximale utilisée chez l'être humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Aucun ECG n'a été effectué dans le cadre des

études cliniques contrôlées. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été signalés avec le traitement par la tizanidine après la commercialisation du médicament, de même que quelques cas de torsades de pointes, mais aucun événement ne s'est révélé mortel.

**APO-TIZANIDINE devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.**

### **Interactions médicament-aliment**

L'administration de tizanidine avec de la nourriture augmente la  $C_{max}$ , le délai avant l'atteinte de la concentration maximale et le degré d'absorption de la tizanidine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Ces différences pharmacocinétiques pourraient se traduire par des différences cliniquement significatives lors de la transition entre l'état nourri et l'état de jeûne, notamment pour ce qui est de l'incidence des événements indésirables, ou encore retarder/accélérer le début d'action, selon la nature de la transition en question (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- L'administration de tizanidine avec de la nourriture augmente la  $C_{max}$ , le délai avant l'atteinte de la concentration maximale et le degré d'absorption de la tizanidine. Ces différences pharmacocinétiques pourraient se traduire par des différences cliniquement significatives lors de la transition entre l'état nourri et l'état de jeûne, notamment pour ce qui est de l'incidence des événements indésirables, ou encore retarder/accélérer le début d'action, selon la nature de la transition en question. C'est pourquoi le prescripteur doit recommander aux patients de toujours prendre la tizanidine de la même manière, soit avec ou sans nourriture (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- S'il faut mettre fin au traitement, particulièrement chez un patient prenant des doses élevées sur une longue période, la dose doit être diminuée graduellement pour réduire au minimum le risque de symptômes liés au sevrage, ainsi que le risque d'hypertension, de tachycardie et d'hypertonie de rebond.

### **Dose recommandée et modification posologique**

Une dose orale unique d'APO-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) de 8 mg réduit le tonus musculaire pendant plusieurs heures chez les patients présentant de la spasticité. L'effet est maximal environ 1 à 2 heures après l'administration, avant de se dissiper de 3 à 6 heures après l'administration. La posologie d'APO-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 le cadre d'études cliniques contrôlées, il est prudent d'instaurer le traitement par une dose orale unique de 2 mg, car les événements indésirables fréquemment associés à la tizanidine sont liés à la dose, en particulier la baisse de la tension artérielle.

Il faut ensuite augmenter graduellement la dose (à raison de 2 à 4 mg chaque fois) pour atteindre l'effet optimal (réduction satisfaisante du tonus musculaire à une dose tolérée).

La dose peut être administrée à intervalles de 6 à 8 heures, au besoin, jusqu'à concurrence de trois doses par période de 24 heures. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 36 mg.

L'expérience avec l'administration de doses uniques supérieures à 8 mg et de doses quotidiennes supérieures à 24 mg est limitée. L'expérience avec les doses diurnes, uniques ou répétées supérieures à 12 mg ou avec les doses quotidiennes totales supérieures à 36 mg est pratiquement inexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdose ont été signalés avec la tizanidine dans les rapports de pharmacovigilance. Dans la plupart des cas, les surdoses étaient intentionnelles. Environ le quart des cas se sont soldés par un décès et, dans au moins la moitié des cas, d'autres déprimeurs du SNC étaient aussi 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 des mesures élémentaires visant à assurer le bon fonctionnement des voies respiratoires et surveiller étroitement les appareils cardiovasculaire et respiratoire. Pour connaître les directives les plus récentes sur la prise en charge d'un surdosage, veuillez vous adresser à un centre antipoison.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

La tizanidine est un agoniste des sites des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques qui atténue vraisemblablement la spasticité en augmentant 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, ainsi que de celle d'autres agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques. Les études pharmacologiques menées chez des animaux montrent 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 son administration orale, la tizanidine, qui est presque complètement absorbée, possède une demi-vie d'environ deux heures. Les concentrations plasmatiques maximales apparaissent environ



une heure après l'administration de la tizanidine. La nourriture augmente la  $C_{\max}$  d'environ 30 % et le  $T_{\max}$ , d'environ 25 minutes, qui passe ainsi d'une heure à une heure vingt-cinq minutes. La nourriture augmente également d'environ 30 % le degré d'absorption de la tizanidine. À des doses de 1 à 20 mg, la pharmacocinétique de la tizanidine est linéaire.

#### **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 varie de 20 à 40 heures.

#### **Distribution :**

La tizanidine est largement distribuée dans l'organisme; son 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. Environ 30 % de la tizanidine se lie à des protéines plasmatiques, et ce, indépendamment des concentrations comprises dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

#### **Excrétion :**

Après l'administration par voie orale d'une dose unique 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 états pathologiques particuliers**

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

**Sexe :** Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée pour évaluer les effets liés au sexe. Une analyse rétrospective de données pharmacocinétiques obtenues après l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses de tizanidine à 4 mg a toutefois permis de montrer que le sexe n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la 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 de la tizanidine est réduite de plus de 50 % chez les personnes âgées présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 25 ml/min), comparativement à celle observée chez les sujets âgés en bonne santé. L'effet clinique devrait donc être plus long chez ces derniers. La tizanidine doit être prescrite avec prudence chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver le médicament à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

APO-TIZANIDINE à 2 mg : Chaque comprimé rond, blanc ou blanc cassé portant les inscriptions « APO » au-dessus de « TI-2 » sur un côté, ainsi qu'aucune inscription et une rainure centrale unique sur l'autre côté, contient du chlorhydrate de tizanidine équivalent à 2 mg de tizanidine. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

APO-TIZANIDINE à 4 mg : Chaque comprimé rond, blanc ou blanc cassé portant les inscriptions « APO » au-dessus de « TI-4 » sur un côté, ainsi qu'aucune inscription et une rainure en croix sur l'autre côté, contient du chlorhydrate de tizanidine équivalent à 4 mg de tizanidine. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

### **Composition des comprimés**

Les comprimés APO-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) sont composés de l'ingrédient actif, le chlorhydrate de tizanidine (2,29 mg équivalent à 2 mg de tizanidine sous forme de base ou 4,58 mg équivalent à 4 mg de tizanidine sous forme de base), ainsi que d'ingrédients non médicinaux, soit la silice colloïdale, l'acide stéarique, la cellulose microcristalline et le lactose anhydre.

APO-TIZANIDINE satisfait l'essai de dissolution no. 2 de l'USP.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

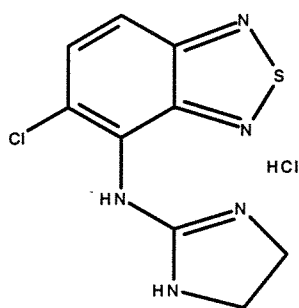
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de tizanidine (USAN)

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_9H_9Cl_2N_5S$

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect : Poudre cristalline presque blanche à légèrement jaune, inodore ou dégageant une odeur caractéristique faible

Solubilité : Soluble dans l'eau et le méthanol à environ 5 %; sa solubilité dans l'eau diminue à mesure que le pH augmente

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

pH : de 3,50 à 5,00

Coefficient de partage : 3,6:1

Point de fusion : de 286 à 290 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative a été effectuée auprès de volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la tizanidine ont été mesurés et comparés après l'administration orale de 4 mg de tizanidine (un comprimé d'APO-TIZANIDINE ou de Zanaflex®). Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

**Tableau 4 : Résumé des études de biodisponibilité comparatives**

Résumé des études de biodisponibilité comparatives Tizanidine (dose : 1 x 4 mg) – À partir des données mesurées – Sujets à jeun				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 %
	APO-TIZANIDINE	Zanaflex®†		
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	5,62	5,54	101,4	(92,4-111,1)
	6,18 (43)	6,08 (43)		
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	5,79	5,70	101,6	(92,9-111,2)
	6,35 (42)	6,24 (42)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2,26	2,21	102,3	(90,9-115,1)
	2,51 (47)	2,40 (40)		
T <sub>max</sub> (h)*	1,14 (45)	1,09 (52)	-	
t <sub>1/2</sub> (h)*	1,41 (18)	1,33 (18)	-	
* Moyennes arithmétiques (% de CV).				
** Basé sur la moyenne des moindres carrés.				
† Zanaflex® a été fabriqué par Novartis Pharma AG, Bâle, Suisse pour Elan Pharmaceuticals Inc., South San Francisco, Californie 94080, États-Unis, distribué par Draxis Health Inc., et a été acheté au Canada.				

La capacité de la tizanidine à réduire le tonus musculaire accru associé à la spasticité a été montrée dans le cadre de deux études adéquatement conçues et bien contrôlées, menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques ou ayant subi des lésions médullaires.

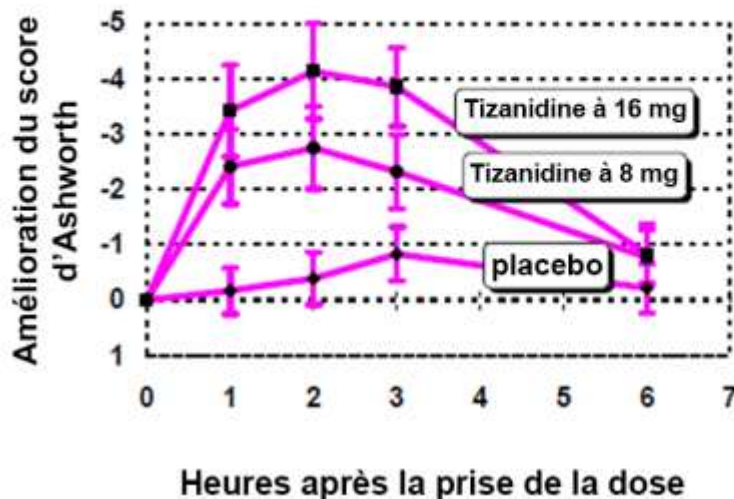
Dans une étude, des patients atteints de sclérose en plaques ont été répartis aléatoirement pour recevoir par voie orale une dose unique de médicament ou un placebo<sup>4</sup>. La répartition du traitement s'est faite à l'insu des patients et des évaluateurs, et les mesures nécessaires ont été prises pour réduire la probabilité que les évaluateurs le découvrent indirectement (p. ex. les évaluateurs n'ont dispensé aucun soin direct aux patients et n'étaient pas autorisés à leur poser des questions sur les effets secondaires). Au total, 140 patients ont reçu soit un placebo, soit 8 mg ou 16 mg de tizanidine.

La réponse a été évaluée au moyen d'un examen physique; le tonus musculaire a été évalué à l'aide d'une échelle à 5 points (échelle d'Ashworth), où « 0 » correspond à un tonus musculaire normal. Un score de « 1 » indiquait une légère résistance spasmodique, alors qu'un score de « 2 » indiquait une résistance musculaire plus marquée. Un score de « 3 » correspondait à une augmentation

considérable du tonus musculaire rendant le mouvement passif difficile. On attribuait un score de « 4 » à un muscle immobilisé par la spasticité. On a aussi consigné le nombre de spasmes.

On a effectué des évaluations 1, 2, 3 et 6 heures après le traitement. On a observé une réduction statistiquement significative du score d'Ashworth avec la tizanidine, comparativement au placebo, 1, 2 et 3 heures après le traitement. La figure 1 ci-dessous présente une comparaison de la variation moyenne du score de tonus musculaire à l'échelle d'Ashworth, par rapport aux valeurs initiales. La plus importante diminution de tonus musculaire s'est produite de 1 à 2 heures après le traitement. Six heures après le traitement, le tonus musculaire des patients des groupes recevant 8 ou 16 mg de tizanidine ne pouvait être distingué de celui des patients du groupe placebo. Chez un patient donné, l'amélioration du tonus musculaire était corrélée avec la concentration plasmatique du médicament. À une dose donnée, la concentration plasmatique variait d'un patient à l'autre. Bien que la dose de 16 mg ait produit un effet plus important, les événements indésirables, y compris l'hypotension, étaient plus courants et plus graves que dans le groupe recevant la dose de 8 mg. Aucune différence n'a été observée entre les groupes pour ce qui est du nombre de spasmes.

**FIGURE 1 : Étude à dose unique – Variation moyenne 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 %**  
(Un score d'Ashworth négatif correspond à une amélioration de la tonicité musculaire par rapport au score de référence.)



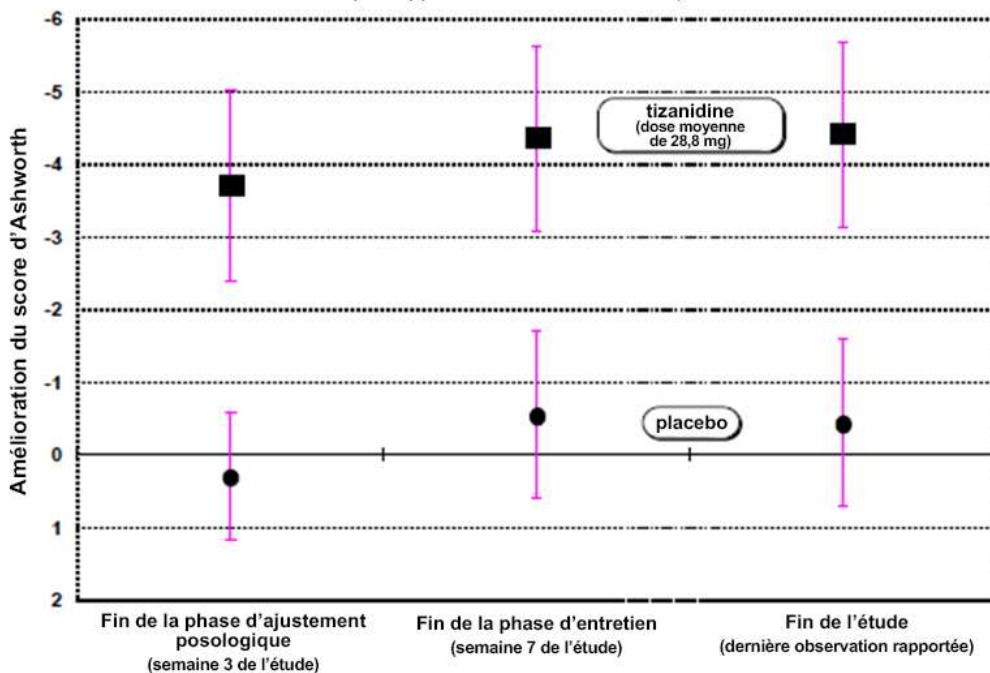
Une étude portant sur plusieurs doses a été menée auprès de 118 patients présentant une spasticité consécutive à une lésion médullaire, qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la tizanidine<sup>5</sup>; dans le cadre de celle-ci, on a adopté des étapes semblables à celles de la première étude, afin d'assurer l'intégrité de l'insu.

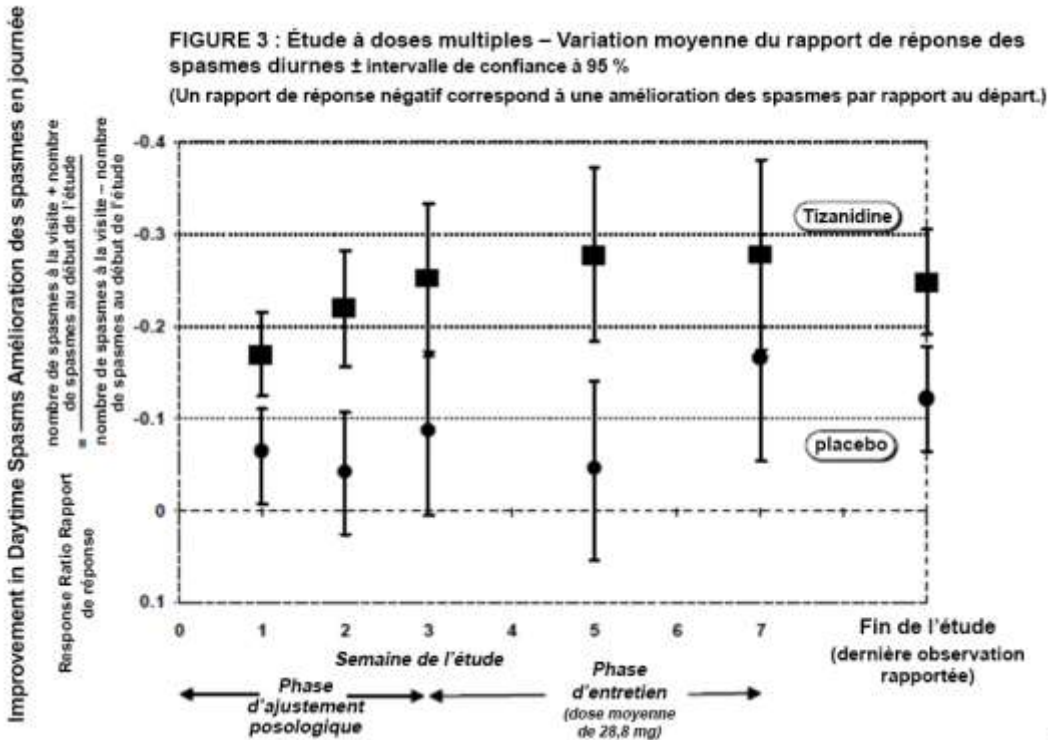
On a graduellement augmenté la dose administrée sur une période de 3 semaines pour atteindre la dose maximale tolérée ou une dose de 36 mg par jour administrée en trois doses inégales (p. ex. 10 mg le matin et l'après-midi, 16 mg le soir). Les patients ont ensuite continué à prendre la dose maximale tolérée pendant 4 autres semaines (ce qui correspond à la « phase d'entretien »). Tout au long de la phase d'entretien, le tonus musculaire a été évalué à l'aide de l'échelle d'Ashworth

pendant une période de 2,5 heures après la dose du matin ou de l'après-midi. On a recueilli le nombre de spasmes consignés dans le journal des patients.

Au point d'aboutissement de l'étude (le moment prévu dans le protocole pour procéder à l'évaluation des résultats), on a observé une réduction statistiquement significative du tonus musculaire et des spasmes dans le groupe recevant la tizanidine, comparativement à celui recevant un placebo. La diminution du tonus musculaire n'a pas été associée à une réduction de la force musculaire (ce qui est un résultat souhaitable), mais n'a pas non plus procuré aux patients traités par la tizanidine un avantage constant lors de l'évaluation des activités de la vie quotidienne. Les figures 2 et 3 ci-dessous montrent une comparaison de la variation moyenne du tonus musculaire, par rapport aux valeurs initiales, selon la mesure effectuée à l'aide de l'échelle d'Ashworth, ainsi qu'une comparaison de la variation moyenne du nombre de spasmes diurnes consignés dans le journal des patients, respectivement.

**FIGURE 2 : Étude à doses multiples – Variation moyenne de la tonicité musculaire de 0,5 à 2,5 heures après l'administration, telle que mesurée par l'échelle d'Ashworth  $\pm$  intervalle de confiance à 95 % (Un score d'Ashworth négatif correspond à une amélioration de la tonicité musculaire par rapport au score de référence.)**





Dans le cadre d'une deuxième étude portant sur plusieurs doses, 187 patients présentant de la spasticité consécutive à la sclérose en plaques ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou la tizanidine<sup>6</sup>. On a graduellement augmenté la dose sur 3 semaines jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée ou une dose quotidienne de 36 mg administrée en trois doses égales. Les patients ont ensuite continué à prendre la dose maximale tolérée pendant 9 autres semaines (ce qui correspond à la « 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 l'investigateur. Une réduction statistiquement significative du tonus musculaire a été observée dans le groupe traité par la tizanidine, comparativement à celui recevant le placebo au moment de la dernière évaluation du tonus musculaire effectuée 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 du tonus musculaire n'a été associée à aucune diminution de la force musculaire.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans le cortex cérébral du veau, la tizanidine s'est révélée posséder une affinité sélective pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques ( $CI_{50} = 2,1$  nM) par rapport aux récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques ( $CI_{50} = 4,687$  nM). Dans la membrane rénale du rat, la tizanidine s'est révélée posséder une plus grande affinité pour les récepteurs de l'imidazoline ( $K_i = 4$  nM) que pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques ( $K_i = 91$  nM).

La spécificité de la tizanidine pour les adrénorécepteurs  $\alpha_2$  a été évaluée dans des tissus et des lignées cellulaires évalués qui n'exprimaient qu'un seul des trois sous-types de récepteur, à savoir  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  ou  $\alpha_2C$ . Les valeurs de la  $K_i$  pour la tizanidine ont été de 65, de 167 et de 107 nM pour les récepteurs  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  et  $\alpha_2C$ , respectivement.

La tizanidine, à une concentration comprise entre 3 nM et 1  $\mu$ M, s'est révélée posséder une activité  $\alpha_2$ -agoniste *in vitro* dans deux échantillons de tissu musculaire lisse périphérique, soit le canal déférent du rat et l'iléum du cobaye. Il a été montré que la tizanidine inhibe la réponse contractile à la stimulation électrique, un effet inhibé par la yohimbine, un  $\alpha_2$ -antagoniste, mais non par la prazosine, un  $\alpha_1$ -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 cependant 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 de l'extenseur était maximal après 5 minutes. La demi-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 du muscle fléchisseur du rat a été utilisé comme modèle du réflexe polysynaptique. Chez des rats intacts anesthésiés et des rats décérébrés non anesthésiés, la tizanidine a atténué la réponse électromyographique à une stimulation du réflexe du muscle fléchisseur, un effet qu'on pouvait prévenir au moyen d'un prétraitement par la yohimbine, un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques. Il a toutefois été observé chez des rats ayant subi une spinalisation aiguë que la tizanidine facilitait les réflexes, un effet réversible en présence de la prazosine, un  $\alpha_1$ -antagoniste, mais non de la yohimbine, un  $\alpha_2$ -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 le diazépam (dose efficace moyenne [DE<sub>50</sub>] 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 (DE<sub>50</sub> de 0,5 mg/kg, de 1,3 mg/kg et de 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 doses orales de tizanidine à 10 mg/kg chez la souris et à 2,5 mg/kg chez le rat. Ces doses étaient de 5 à 20 fois supérieures à la DE<sub>50</sub> orale nécessaire pour inhiber la rigidité musculaire induite par l'association dropéridol/fentanyl chez le rat (0,5 mg/kg).



Des effets sédatifs ont été observés chez le macaque rhésus à des doses administrées orales de 6 à 10 mg/kg et chez le babouin à des doses orales de 8 à 16 mg/kg, ainsi qu'à une dose intraveineuse de 1 mg/kg.

Chez le rat normotendu, les doses orales de 0,3 et de 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 %) de 1,5 à 7 heures après l'administration du médicament. À une dose orale de 3,0 mg/kg, une baisse statistiquement significative de la tension artérielle générale 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 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 de 0,1 mg/kg a produit une réponse vasopressive passagère initiale, suivie d'une hypotension et d'une bradycardie persistantes. La phénoxybenzamine, un inhibiteur des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques, a bloqué 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 tout au plus fait baisser la tension artérielle de 35 %.

La tizanidine semble influencer sur la tension artérielle par l'intermédiaire d'une vasoconstriction à médiation  $\alpha$ -adrénergique au niveau des vaisseaux périphériques et d'effets sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques centraux qui régissent l'activité sympathique périphérique.

## **TOXICOLOGIE**

De légères élévations réversibles du taux de SGPT/d'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 des rats et des chiens, ainsi que dans le cadre d'une étude ayant évalué la toxicité chronique (52 semaines) chez des chiens. De légers changements histopathologiques réversibles dans le foie ont également été signalés dans le cadre des études ayant évalué la toxicité subchronique chez des rats et des chiens à des doses représentant environ 55 et 6 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, respectivement. Aux fins de cette comparaison et de toutes les comparaisons subséquentes, le poids de référence était celui d'un être humain de faible corpulence (50 kg).

Dans les études de toxicité subchronique de 13 semaines, la dose maximale sans effet toxique était de 1,7 mg/kg chez les rats et de 0,3 mg/kg chez les chiens.

Chez des chiens recevant des doses de 1,5 mg/kg au cours de l'étude de toxicité chronique de 52 semaines, il y a eu diminution de 40 % de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle QT. 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 le cadre de cette étude était de 0,45 mg/kg.

### **Études de tératologie**

Les études sur la reproduction menées chez le rat à des doses orales de tizanidine allant jusqu'à environ 4 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain n'ont permis d'observer aucun

signe 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 gestation a été 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 rates allaitantes, selon un rapport de concentration lait:sang de 1,8:1. Chez de jeunes rates qui allaitaient, des résultats anormaux ont été obtenus à des tests la fonction du système nerveux central. 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 rejeton après l'ingestion du lait qui en contenait.

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 tératogénéité.

### **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 se sont également révélés 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.

### **Cancérogénicité**

Aucun signe de carcinogénéité n'a été observé dans le cadre de 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, ce qui, exprimé en mg/m<sup>2</sup>, équivaut à deux fois la dose maximale recommandée chez l'être humain. La tizanidine a également été administrée à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg, soit l'équivalent de 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Aucune augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs n'a été observée chez l'une ou l'autre des espèces.

### **Troubles de la reproduction**

La tizanidine n'a eu aucun effet sur la fertilité chez des rats mâles à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, soit environ 2,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>, ni chez des rates à des doses de 3 mg/kg, soit l'équivalent d'environ la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>; une diminution de la fertilité a été observée chez des mâles recevant 30 mg/kg (8 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>) et chez des femelles recevant 10 mg/kg (2,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>). 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 ZANAFLEX®, comprimés à 2 et 4 mg. Laboratoires Paladin Inc. Date de rédaction : 7 juillet 2009 (numéro de contrôle : 131114).

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT****PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE  
MÉDICAMENT POUR LE PATIENT  
Pr APO-TIZANIDINE**

**Comprimés de chlorhydrate de tizanidine, USP**  
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 d'APO-TIZANIDINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-TIZANIDINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT****Pourquoi APO-TIZANIDINE est-il utilisé?**

APO-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine) est un médicament utilisé pour réduire la spasticité pouvant être causée par certains problèmes de santé, comme une lésion médullaire ou la sclérose en plaques.

**Comment APO-TIZANIDINE agit-il?**

La tizanidine réduirait la spasticité en diminuant l'activité des nerfs responsables de la spasticité musculaire. Il en résulte un effet global de détente musculaire.

**Contre-indications :**

Ne prenez pas APO-TIZANIDINE si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir ci-dessous). Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin en cas de réaction allergique ou d'effets secondaires graves ou inhabituels;
- vous prenez actuellement de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine;
- la spasticité est nécessaire à votre maintien de la position debout ou de votre équilibre pendant les mouvements.

**Ingrédient médicinal :**

L'ingrédient médicinal contenu dans APO-TIZANIDINE est : chlorhydrate de tizanidine

**Ingrédients non médicinaux :**

Les ingrédients non médicinaux contenus dans APO-TIZANIDINE sont : acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose anhydre et silice colloïdale.

**APO-TIZANIDINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à 2 mg et 4 mg

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

- Antécédents de réaction inhabituelle ou allergique à APO-TIZANIDINE ou à d'autres substances, comme un aliment, un agent de conservation ou un colorant
- Grossesse ou allaitement
- Maladie du foie
- Maladie des reins
- Faible tension artérielle
- Traitement actuel par des antihypertenseurs (médicaments faisant abaisser la tension artérielle), des contraceptifs oraux (la « pilule »), la fluvoxamine, la ciprofloxacine ou la phénytoïne

Ne conduisez aucun véhicule et ne faites fonctionner aucune machine potentiellement dangereuse si vous n'êtes pas certain de l'effet du médicament sur vous, si vous vous endormez, si vous présentez des troubles de la coordination ou si votre vision est floue.

Il est important de mentionner 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. Pendant votre traitement par APO-TIZANIDINE, ne commencez pas à prendre un nouveau médicament ou un remède à base de plantes médicinales, à moins d'avoir d'abord consulté votre médecin.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne prenez pas APO-TIZANIDINE si vous prenez de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine. L'alcool et d'autres substances exerçant un effet dépressur sur le système nerveux central (médicaments qui provoquent de la somnolence ou une baisse de la vigilance, comme les antihistaminiques, les sédatifs, les tranquillisants, les somnifères, les antidouleurs sur ordonnance, les narcotiques, les anticonvulsivants, les relaxants musculaires et les anesthésiants) peuvent accentuer la somnolence provoquée par APO-TIZANIDINE.

Voici d'autres médicaments pouvant interagir avec APO-TIZANIDINE : acétaminophène, contraceptifs oraux, médicaments faisant abaisser la tension artérielle, médicaments antiarythmiques (p. ex. amiodarone, mexilétine, propafénone), cimétidine (pour réduire l'acidité gastrique), antibiotiques de type fluoroquinolone (p. ex. norfloxacine, moxifloxacine) et ticlopidine (pour prévenir la coagulation du sang).

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT****BON USAGE DU MÉDICAMENT****Dose habituelle :**

Prenez APO-TIZANIDINE conformément aux directives de votre médecin. Ne prenez pas de doses plus grandes ou plus fréquentes que celles prescrites par votre médecin. Au cours des premières semaines de traitement, votre médecin pourrait vouloir ajuster votre dose pour répondre à vos besoins individuels.

Si vous devez arrêter de prendre APO-TIZANIDINE, suivez les directives de votre médecin sur la façon d'en réduire graduellement la dose.

Étant donné que la nourriture peut modifier l'absorption d'APO-TIZANIDINE dans votre corps, il est important de toujours prendre le médicament de la même manière. Par exemple, si vous avez l'habitude de prendre APO-TIZANIDINE à l'heure des repas, vous devez le prendre avec de la nourriture à chaque fois. Si vous avez l'habitude de prendre APO-TIZANIDINE à jeun, vous devez toujours le prendre avant de manger.

**Surdosage :**

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

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Chez certains patients, APO-TIZANIDINE peut causer une bouche sèche, de la somnolence, de la faiblesse, de la fatigue, des hallucinations ou des étourdissements.

APO-TIZANIDINE peut entraîner une diminution de la tension artérielle. Dans certains cas, la baisse de la tension artérielle peut occasionner des étourdissements, une sensation de « tête légère » ou des évanouissements 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 du foie ont été signalés chez des patients prenant APO-TIZANIDINE. Votre médecin pourrait vous demander de passer des tests de surveillance de la fonction du foie (ALT/SGPT et

AST/SGOT) durant le traitement par APO-TIZANIDINE.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Courant	Hallucinations		✓	
	Hypotension (étourdissements, sensation de « tête légère » ou évanouissements)		✓	
Peu courant	Trouble du foie (symptômes comprenant nausées, vomissements et perte de l'appétit, de même que démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée)		✓*	
	Réactions allergiques (éruptions cutanées rouges et bosselées, urticaire, enflure, difficulté à respirer)			✓*
	Dégradation des fibres musculaires (symptômes possibles : couleur anormale de l'urine [foncée, rouge ou brunâtre], sensibilité des muscles au toucher, faiblesse du ou des muscles touchés, faiblesse généralisée ou raideur/douleur musculaires)		✓	

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

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez des effets secondaires inattendus*

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

pendant que vous prenez APO-TIZANIDINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

APO-TIZANIDINE doit être conservé hors de la portée des enfants, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR EN SAVOIR D'AVANTAGE**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/products/ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 25 octobre 2023