

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

**Pr APO-TIZANIDINE**

Comprimés de tizanidine

Pour utilisation orale

2 mg et 4 mg de tizanidine (sous forme de chlorhydrate de tizanidine)

USP

Agent antispasmodique

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

Date d'approbation :  
2025-12-11

Numéro de contrôle : 298082

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

<a href="#">4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	2025-12
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique</a>	2025-12
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire</a>	2025-12
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système nerveux</a>	2025-12
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées</a>	2025-12

## Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Indications .....</b>	<b>5</b>
1.1. Pédiatrie .....	5
1.2. Gériatrie.....	5
<b>2. Contre-indications .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Posologie et administration .....</b>	<b>5</b>
4.1. Considérations posologiques .....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
<b>5. Surdose .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>7</b>
<b>7. Mises en garde et précautions.....</b>	<b>8</b>
Généralités .....	8
Cancérogenèse et génotoxicité.....	8
Appareil cardiovasculaire.....	8
Dépendance, tolérance et risque d'abus .....	9
Conduite et utilisation de machines .....	10
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique .....	10

Système immunitaire .....	10
Système nerveux.....	11
Fonction visuelle .....	11
Fonction psychiatrique .....	11
Fonction rénale .....	12
Santé reproductive .....	12
7.1. Populations particulières .....	12
7.1.1. Grossesse.....	12
7.1.2. Allaitement.....	12
7.1.3. Enfants et adolescents.....	13
7.1.4. Personnes âgées.....	13
<b>8. Effets indésirables .....</b>	<b>13</b>
8.1. Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	14
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	16
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation .....	19
<b>9. Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>20</b>
9.1. Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
9.3. Interactions médicament-comportement.....	20
9.4. Interactions médicament-médicament.....	20
9.5. Interactions médicament-aliment .....	24
9.6. Interactions médicament-plante médicinale .....	24
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire.....	24
<b>10. Pharmacologie clinique .....</b>	<b>25</b>
10.1. Mode d'action.....	25
10.2. Pharmacodynamie .....	25
10.3. Pharmacocinétique .....	27
<b>11. Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>28</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>	<b>29</b>

<b>13.</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques.....</b>	<b>29</b>
<b>14.</b>	<b>Études cliniques .....</b>	<b>30</b>
14.1.	Études cliniques par indication .....	30
14.2.	Études de biodisponibilité comparatives .....	33
<b>16.</b>	<b>Toxicologie non clinique .....</b>	<b>34</b>
<b>17.</b>	<b>Monographies de référence .....</b>	<b>35</b>
	<b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>	<b>36</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

#### Adultes :

APO-TIZANIDINE (comprimés de tizanidine) est un médicament à courte durée d'action indiqué pour :

- la prise en charge de la spasticité.

#### 1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

### 2. Contre-indications

APO-TIZANIDINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#). Les symptômes comprenaient une anaphylaxie et un œdème de Quincke. Voir [7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#).
- Administration concomitante de tizanidine et d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP1A2 tels que la fluvoxamine ou la ciprofloxacine. Voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#).
- Patients pour lesquels la spasticité est nécessaire au maintien d'une capacité fonctionnelle, comme la position debout et l'équilibre pendant la locomotion.

### 4. Posologie et administration

#### 4.1. Considérations posologiques

- En raison de l'apparition rapide et de la courte durée d'action d'APO-TIZANIDINE (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), la posologie doit être planifiée de manière à ce que l'effet maximal coïncide avec les activités pour lesquelles le soulagement de la spasticité est le plus souhaitable.
- La tizanidine peut être prise avec ou sans nourriture; cependant, il existe un effet significatif de l'alimentation, de sorte qu'une administration cohérente par rapport à la nourriture est recommandée pour réduire la variabilité de l'exposition plasmatique à la tizanidine. Pour cette raison, le prescripteur doit recommander aux patients de toujours prendre la tizanidine de la

même manière, soit avec soit sans nourriture. Voir la section [9.5 Interactions médicament-aliment](#) et [10.3 Pharmacocinétique, absorption](#).

- La tizanidine peut provoquer des lésions hépatiques. Il est recommandé de surveiller les taux d'aminotransférases au départ et 1 mois après l'atteinte de la dose maximale, ou si une atteinte hépatique est soupçonnée (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

#### **4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique**

En raison de la nature dose-dépendante des effets indésirables courants de la tizanidine, en particulier la réduction de la tension artérielle, il est prudent de commencer le traitement par des doses orales uniques sub-thérapeutiques de 2 mg.

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). Il n'a pas été démontré que des doses uniques inférieures à 8 mg sont efficaces lors des études cliniques contrôlées.

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 [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#).

##### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, utiliser des doses individuelles plus faibles lors de la titration. Si des doses plus élevées sont nécessaires, il convient d'augmenter la dose individuelle plutôt que la fréquence d'administration. Voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#).

##### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 25 mL / min, utiliser des doses individuelles plus faibles lors de la titration, car la clairance est réduite de plus de 50 %. Si des doses plus élevées sont nécessaires, il convient d'augmenter la dose individuelle plutôt que la fréquence d'administration. Voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#).

##### **Personnes âgées**

APO-TIZANIDINE doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés, car la clairance de la tizanidine est susceptible d'être réduite. Lors du titrage, utiliser des doses individuelles plus faibles. Si des doses plus élevées sont nécessaires, il faut augmenter les doses individuelles plutôt que la fréquence d'administration. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

##### **Arrêt du traitement**

Lors de l'arrêt de la tizanidine, en particulier chez les patients ayant reçu des doses élevées pendant une période prolongée ou prenant simultanément des narcotiques, la dose doit être diminuée lentement (par exemple, de 2 à 4 mg par jour) afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés au sevrage. (Voir [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#))

## 5. Surdose

Des cas de surdosage de tizanidine ont été signalés après la commercialisation. 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 dépresseurs 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 voir respiratoires et surveiller étroitement les appareils cardiovasculaire et respiratoire. Il est peu probable que la dialyse soit une méthode efficace pour éliminer la tizanidine de l'organisme. Pour connaître les directives les plus récentes sur la prise en charge d'un surdosage, veuillez vous adresser à un centre antipoison.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

**Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition**

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/2 mg, 4 mg de 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)	Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale et lactose anhydre.

### Description

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 à blanc cassé, gravé "TI-4" d'un côté, uni de l'autre avec une rainure quadrisecté, contient du chlorhydrate de tizanidine équivalent à 4 mg de tizanidine. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

APO-TIZANIDINE satisfait l'essai de dissolution n° 2 de l'USP.

## 7. Mises en garde et précautions

### Généralités

#### 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. 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.

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.

#### Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP1A2

L'utilisation concomitante de tizanidine et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP450 1A2, tels que la fluvoxamine ou la ciprofloxacine, est contre-indiquée en raison d'une augmentation problématique de l'exposition à la tizanidine (33 fois et 10 fois, respectivement). Dans les deux études, une hypotension cliniquement significative est survenue, accompagnée de somnolence, de vertiges et d'une diminution de la performance psychomotrice. Voir [2 Contre-indications](#), et [9.4 Interactions médicamenteuses, Fluvoxamine et autres inhibiteurs du CYP1A2](#).

L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2, tels que des antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine) et la ticlopidine, devrait être évitée ou instaurée avec prudence.

#### Lactose

Les comprimés d'APO-TIZANIDINE contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose (Voir [6 Formes Pharmaceutiques, Teneurs, Composition et Conditionnement](#))

#### Cancérogénèse et génotoxicité

Les seules données dont on dispose proviennent d'études menées chez l'animal (cancérogénicité) et d'essais *in vitro* et *in vivo* (mutagenèse). Voir [16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité et Génotoxicité](#).

#### Appareil 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 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.

**La prudence est de mise lorsque 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.

**Hypotension**

Le chlorhydrate de tizanidine est un agoniste  $\alpha_2$ -adrénergique (comme la clonidine) capable d'induire une hypotension. Des cas de syncope ont été signalés après la commercialisation.

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 lorsque 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. Surveiller l'apparition d'une hypotension chez les patients recevant simultanément un traitement antihypertenseur. APO-TIZANIDINE ne doit pas être pris en concomitance avec d'autres agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques.

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.

**Dépendance, tolérance et risque d'abus**

**Dépendance/tolérance**

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. (voir [10.2 Pharmacodynamie, dépendance](#))

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 comprimés de 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 comprimés de tizanidine, surtout chez les patients qui prennent des opiacés ou des benzodiazépines en concomitance.

#### **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.

#### **Conduite et utilisation de machines**

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. La possibilité d'une vision floue contribue également aux risques liés à la conduite. Voir [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux](#).

#### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

##### **Risque de lésions hépatiques**

L'utilisation de tizanidine cause occasionnellement 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 (par exemple, 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.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Étant donné son effet hépatotoxique possible, la tizanidine doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. En outre, puisque la tizanidine est largement métabolisée dans le foie, on peut s'attendre à ce qu'une insuffisance hépatique ait des effets significatifs sur la pharmacocinétique de la tizanidine. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une réduction de la posologie est recommandée. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)

#### **Système immunitaire**

##### **Réactions d'hypersensibilité**

APO-TIZANIDINE peut provoquer une anaphylaxie. Des signes et symptômes d'hypersensibilité, notamment une insuffisance respiratoire, de l'urticaire et un œdème de Quincke de la gorge et de la langue, ont été signalés. APO-TIZANIDINE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la tizanidine. Voir [2 Contre-indications](#).

## **Systeme nerveux**

### **Sédation**

La tizanidine peut provoquer une sédation, y compris une sédation grave, qui peut perturber les activités quotidiennes.

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 comprimés 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.

The prevalence of patients with sedation peaked following the first week of titration and then remained stable for the duration of the maintenance phase of the study.

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.

Dépresseurs du SNC concomitants : Les patients doivent aussi savoir que les effets sédatifs du médicament peuvent être additifs lorsque 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). Il faut surveiller les patients qui prennent APO-TIZANIDINE avec un autre dépresseur du SNC pour détecter des symptômes de sédation excessive.

### **Fonction visuelle**

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.

### **Fonction psychiatrique**

#### **Hallucinations ou symptômes de type psychotique**

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. Des

hallucinations ont également été signalées lors de l'utilisation de la tizanidine après sa commercialisation.

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 lorsque APO-TIZANIDINE est administré à des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques.

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

APO-TIZANIDINE doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 25 mL/min), car la clairance chez ces patients est réduite de plus de 50 % (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Les doses individuelles doivent par ailleurs être réduites durant l'ajustement posologique chez ces patientes. Si des doses plus élevées sont nécessaires, il faut 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 effets indésirables courants (notamment la sécheresse buccale, la somnolence, l'asthénie et les étourdissements), car ceux-ci indiquent un surdosage possible.

## **Santé reproductive**

### **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.

- **Fertilité**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez l'être humain sur l'effet d'APO-TIZANIDINE sur le potentiel reproducteur féminin ou masculin. L'administration orale de tizanidine à des rats mâles et femelles a entraîné des effets indésirables sur la fertilité. Voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicologie de la reproduction et du développement, Troubles de la reproduction](#).

## **7.1. Populations particulières**

### **7.1.1. Grossesse**

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

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. Voir [16. Toxicologie non Clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)

### **7.1.2. 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.

### 7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 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.

### 7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

On sait qu'APO-TIZANIDINE est excrété en grande partie par les reins, et le risque d'effets indésirables à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients présentant une dysfonction rénale. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une diminution de la fonction rénale, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il serait utile de surveiller la fonction rénale.

Les études cliniques portant sur APO-TIZANIDINE ne comportaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Les données pharmacocinétiques ont montré que les sujets plus âgés éliminaient la tizanidine 4 fois plus lentement que les sujets plus jeunes. Chez les patients âgés souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 25 mL/min), la clairance de la tizanidine est réduite par rapport aux sujets âgés en bonne santé, ce qui devrait entraîner une durée plus longue de l'effet clinique. (Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#))

Si des doses plus élevées sont nécessaires, il faut augmenter les doses individuelles plutôt que la fréquence d'administration. Il faut surveiller les patients âgés car ils peuvent présenter un risque accru de réactions indésirables associées à APO-TIZANIDINE.

## 8. Effets indésirables

### 8.1. 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.

## 8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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 2](#) 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 2 – Études à doses multiples contrôlées par placebo (événements indésirables fréquents [> 2 %] signalés pour lesquels l'incidence de la tizanidine est supérieure à celle du placebo)**

Classification par système et organe/terme privilégié	Tizanidine n = 264 (%)	Placebo n = 48 (%)
<b>Affections oculaires</b>		
Amblyopie (vision trouble)	3	< 1
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Sécheresse buccale	49	10
Constipation	4	1
Vomissements	3	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Asthénie*	41	16
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	10	7
Infection	6	5
Grippe	3	2

Classification par système et organe/terme privilégié	Tizanidine n = 264 (%)	Placebo n = 48 (%)
Pharyngite	3	1
Rhinite	3	2
<b>Investigations</b>		
Test hépatique anormal	3	< 1
Alanine aminotransférase augmentée	3	< 1
<b>Affections du système nerveux</b>		
Somnolence	48	10
Étourdissements	16	4
Trouble de la parole	3	0
Dyskinésie	3	0
<b>Affections psychiatriques</b>		
Nervosité	3	< 1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Pollakiurie	3	2

\* Faiblesse, épuisement et/ou 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 effets 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 3](#) résume la survenue de ces événements indésirables. De façon générale, les autres événements ont été signalés chez 2 % des patients ou moins.

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés dans une étude à dose unique contrôlée par placebo**

Classification par système et organe/terme privilégié	Comprimés de tizanidine à 8 mg n = 45 (%)	Comprimés de tizanidine à 16 mg n = 49 (%)	placebo n = 48 (%)
<b>Affections cardiaques</b>			
Bradycardie	2	10	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Sécheresse buccale	76	88	35
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Asthénie*	67	78	40

Classification par système et organe/terme privilégié	Comprimés de tizanidine à 8 mg n = 45 (%)	Comprimés de tizanidine à 16 mg n = 49 (%)	placebo n = 48 (%)
<b>Affections du système nerveux</b>			
Somnolence	78	92	31
Étourdissements	22	45	4
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypotension	16	33	0

\* Faiblesse, épuisement et/ou fatigue

### 8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

#### 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 2](#). 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.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents : anémie, leucopénie, leucocytose

Rares : thrombocytémie, thrombocytopénie

#### Affections cardiaques

Peu fréquents : arythmie

Rares : angine de poitrine, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire

### **Affections congénitales, familiales et génétiques**

Rares : anomalie congénitale

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Peu fréquents : douleur auriculaire, acouphènes, surdité, otite moyenne

### **Affections oculaires**

Peu fréquents : glaucome, conjonctivite, douleur oculaire, névrite optique, hémorragie rétinienne, anomalie du champ visuel

Rares : iritis, kératite, atrophie optique

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquents : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie

Peu fréquents : dysphagie, impaction fécale, flatulences, hémorragie gastro-intestinale, méléna

Rares : hématomérose, occlusion intestinale

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquents : fièvre

Peu fréquents : malaise, décès

### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquents : lithiase biliaire, hépatite

Rares : lésion hépatique

### **Affections du système immunitaire**

Peu fréquents : réaction allergique

### **Infections et infestations**

Peu fréquents : infection à Candida, abcès, septicémie, cellulite

Rares : gastro-entérite

### **Lésions, intoxications et complications d'interventions**

Peu fréquents : surdosage

### **Investigations**

Peu fréquents : perte de poids

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquents : hypercholestérolémie, hyperlipémie, œdème, hypothyroïdie

Rares : insuffisance surrénalienne, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypoprotéinémie, acidose respiratoire

#### **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Fréquents : myasthénie, maux de dos

Peu fréquents : douleurs cervicales, fracture pathologique, arthralgie, arthrite, bursite

#### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)**

Rares : carcinome, hépatome

#### **Affections du système nerveux**

Fréquents : paresthésie

Peu fréquents : syncope, tremblements, convulsions, paralysie, troubles de la pensée, vertiges, rêves anormaux, agitation, migraine, stupeur, dysautonomie, névralgie

Rares : démence, hémiplégie, neuropathie

#### **Affections psychiatriques**

Fréquents : dépression, anxiété

Peu fréquents : labilité émotionnelle, dépersonnalisation, euphorie

Rares : tentative de suicide

#### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquents : urgence urinaire, cystite, pyélonéphrite, rétention urinaire, calculs rénaux

Rares : albuminurie, glycosurie, hématurie

#### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Peu fréquents : ménorragie, fibromes utérins hypertrophiés, moniliase vaginale, vaginite

Rares : métrorragie

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquents : sinusite, pneumonie, bronchite

Rares : embolie pulmonaire, asthme

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquents : éruption cutanée, transpiration, ulcère cutané

Peu fréquents : ecchymoses, prurit, peau sèche, acné, alopecie, urticaire

Rares : pétéchies, purpura, dermatite exfoliative, herpès simplex, zona, carcinome cutané

### **Affections vasculaires**

Peu fréquents : vasodilatation, hypotension orthostatique, migraine

Rares : phlébite

### **8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation**

La liste présente les effets considérés comme pertinents sur le plan médical et/ou potentiellement mortels, qui sont associés à l'utilisation de la tizanidine ou dont le lien avec la tizanidine ne peut être complètement exclu.

#### **Déclaration spontanée d'effets indésirables signalés après la commercialisation de la tizanidine (Fréquence : < 0,01 %)**

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Agranulocytose, coagulation intravasculaire disséminée

#### **Troubles cardiaques**

Tachycardie, Œdème pulmonaire, Arrêt cardiaque, Torsade de pointes, Arrêt cardio-respiratoire, Fibrillation ventriculaire

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Pyrexie

#### **Affections hépatobiliaires**

Fonction hépatique anormale, trouble hépatique, jaunisse, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, hépatite fulminante, fibrose hépatique, cirrhose hépatique

#### **Affections du système immunitaire**

Choc anaphylactique

#### **Investigations**

Allongement de l'intervalle QT à l'ECG

#### **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Rhabdomyolyse

#### **Troubles du système nerveux**

Perte de conscience, accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral

#### **Troubles psychiatriques**

État confusionnel

#### **Troubles du rein et des voies urinaires**

Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

#### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Dyspnée

## Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Érythème polymorphe

## Troubles vasculaires

Collapsus circulatoire

## 9. Interactions médicamenteuses

### 9.1. Interactions médicamenteuses graves

- Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 tels que la fluvoxamine et la ciprofloxacine. Voir [2 Contre-indications](#).

### 9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

On a signalé une augmentation de l'exposition à la tizanidine avec des cas d'interactions médicamenteuses entre la tizanidine et des inhibiteurs du CYP1A2, tels que des contraceptifs oraux, la fluvoxamine, des fluoroquinolones et autres. 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.

### 9.3. Interactions médicament-comportement

#### 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 d'APO-TIZANIDINE et de l'alcool sur le SNC sont additifs.

### 9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	EC	<p>La tizanidine a retardé de 16 minutes le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (<math>T_{max}</math>) de l'acétaminophène.</p> <p>L'acétaminophène n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la tizanidine.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'acétaminophène a un impact sur le moment où l'effet maximal de la tizanidine se manifeste.</p>
agonistes $\alpha_2$ -adrénergiques	T	<p>Les effets hypotenseurs peuvent être cumulatifs. Voir <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire</a>.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'APO-TIZANIDINE avec d'autres agonistes <math>\alpha_2</math>-adrénergiques n'est pas recommandée.</p>
Antihypertenseurs	EC	<p>Dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo, la tizanidine a été administrée à 30 patients en concomitance avec des antihypertenseurs.</p> <p>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).</p> <p>La prise concomitante d'un antihypertenseur et de tizanidine s'est également traduite par une augmentation du nombre de cas d'hypotension orthostatique signalés.</p>	<p>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.</p> <p>Surveillez ces patients pour détecter toute hypotension.</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC	T	L'utilisation concomitante d'APO-TIZANIDINE avec des dépresseurs du SNC (par exemple, l'alcool, les benzodiazépines, les opioïdes, les antidépresseurs tricycliques) peut provoquer des effets dépresseurs additifs sur le SNC, y compris la sédation.	Il faut surveiller les patients qui prennent APO-TIZANIDINE avec un autre dépresseur du SNC pour détecter des symptômes de sédation excessive. Voir <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système nerveux.</a>
Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT	EC	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 doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Fluvoxamine, ciprofloxacine et autres inhibiteurs du CYP1A2	EC	<p>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.</p>	<p>Il ne faut pas prescrire APO-TIZANIDINE en concomitance avec des inhibiteurs modérés à puissants du CYP1A2, tels que la fluvoxamine et la ciprofloxacine. Voir <a href="#">2 Contre-indications</a>, et <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Généralités, Interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs du CYP1A2</a>.</p> <p>L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2, tels que des antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), le zileuton, la cimétidine, l'acyclovir, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine) et la ticlopidine, devrait être évitée ou instaurée avec prudence. Si l'utilisation concomitante est cliniquement nécessaire, et que des réactions indésirables telles que l'hypotension, la bradycardie ou une somnolence excessive surviennent, veuillez réduire la dose de tizanidine ou interrompez le traitement.</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux	popPK	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 % moins élevée que chez celles qui n'en prennent pas.	L'utilisation concomitante d'APO-TIZANIDINE avec des contraceptifs oraux n'est pas recommandée. Toutefois, si l'utilisation concomitante est cliniquement nécessaire et que des effets indésirables tels qu'une hypotension, une bradycardie ou une somnolence excessive surviennent, il faut réduire ou arrêter le traitement par APO-TIZANIDINE.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique; popPK = modélisation pharmacocinétique de population

### 9.5. 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 [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#). 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, ou encore retarder/accélérer le début d'action, selon la nature de la transition. Voir [4.1 Considérations posologiques](#).

### 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1. 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.

### 10.2. Pharmacodynamie

Effets principaux

La tizanidine, à une concentration comprise entre 3 nM et 1 FM, a démontré une activité  $\alpha_2$ -agoniste *in vitro* dans deux échantillons de tissu musculaire lisse périphérique, soit le canal déférent du rat et l'iléon 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.

#### Sélectivité des récepteurs

Dans le cortex cérébral du veau, la tizanidine a démontré une affinité sélective pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques (CI<sub>50</sub> = 2,1 nM) par rapport aux récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques (CI<sub>50</sub> = 4 687 nM). Dans la membrane rénale du rat, la tizanidine a démontré une plus grande affinité pour les récepteurs de l'imidazoline (K<sub>i</sub> = 4 nM) que pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques (K<sub>i</sub> = 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<sub>i</sub> pour la tizanidine ont été de 65, de 167 et de 107 nM pour les récepteurs  $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  et  $\alpha_2C$ , respectivement.

#### Effets non-attendus

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.

La tizanidine semble influencer la pression artérielle par une vasoconstriction médiée par les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans la vascularisation périphérique et par des activités sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques situés au niveau central qui régulent l'activité sympathique périphérique.

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 %.

## Dépendance

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. (See [7. Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#)).

### 10.3. Pharmacocinétique

Une dose orale unique d'APO-TIZANIDINE de 8 mg réduit le tonus musculaire pendant plusieurs heures chez les patients présentant de la spasticité. L'effet atteint son maximum environ 1 à 2 heures après l'administration, avant de se dissiper de 3 à 6 heures après l'administration.

#### Absorption

Après son administration orale, la tizanidine, qui est presque complètement absorbée, possède une demi-vie d'environ deux heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont apparues environ une heure après l'administration de la tizanidine. La nourriture augmente la  $C_{max}$  d'environ 30 % et le délai avant l'atteinte de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) 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.

#### 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.

#### 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.

#### Élimination

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

- **Enfants et adolescents** : La tizanidine n'a pas été évaluée chez les enfants voir [16. Toxicologie non clinique](#)
- **Personnes âgées** : Personnes âgées : 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 doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés. [7.1.4 Personnes âgées.](#)

- **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.

- **Origine ethnique** : Les différences pharmacocinétiques associées à la race n'ont pas été étudiées.
- **Insuffisance hépatique** : Les différences pharmacocinétiques dues à une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. Puisque la tizanidine est largement métabolisée dans le foie, on peut s'attendre à ce qu'une insuffisance hépatique ait des effets significatifs sur la pharmacocinétique de la tizanidine. Voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#).
- **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 utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#).

## 11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver le médicament à température ambiante, entre 15 et 30 °C.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

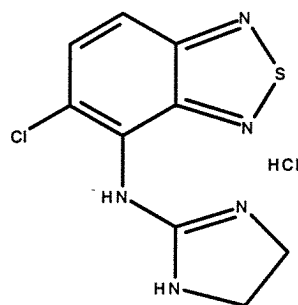
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Chlorhydrate de tizanidine (USAN)

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_9H_9Cl_2N_5S$ ; 290,17 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect :	Poudre cristalline 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
Valeurs de $pK_a$ :	7,35 (déterminée par analyse potentiométrique)
pH :	de 3,50 à 5,00
Coefficient de partage :	3,6:1
Point de fusion :	de 286 °C à 290 °C
Norme pharmaceutique :	USP

## 14. Études cliniques

### 14.1. Études cliniques par indication

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.

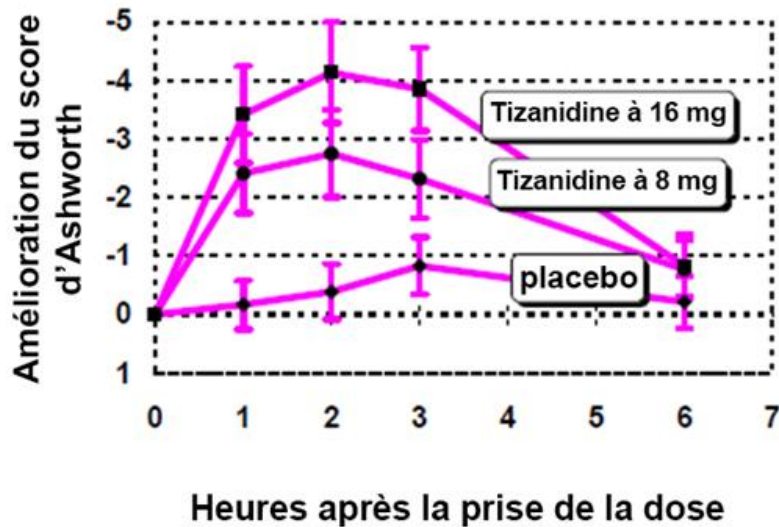
#### Étude à dose unique chez des patients atteints de sclérose en plaques avec spasticité

Dans une étude, des patients atteints de sclérose en plaques ont été randomisés pour recevoir des doses orales uniques de médicament ou un placebo. 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.)



#### Étude à doses multiples chez des patients atteints de lésion de la moelle épinière avec spasticité

Dans une étude à doses multiples, 118 patients atteints de spasticité secondaire à une lésion de la moelle épinière ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit de la tizanidine. Des mesures similaires à celles prises dans la première étude ont été utilisées pour garantir 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.)

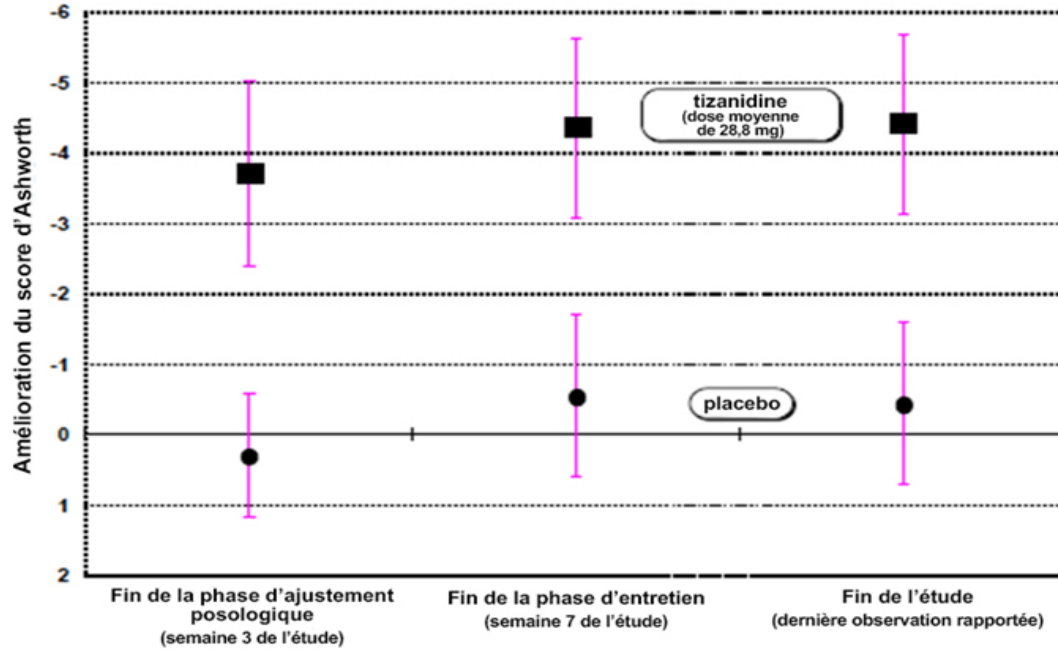
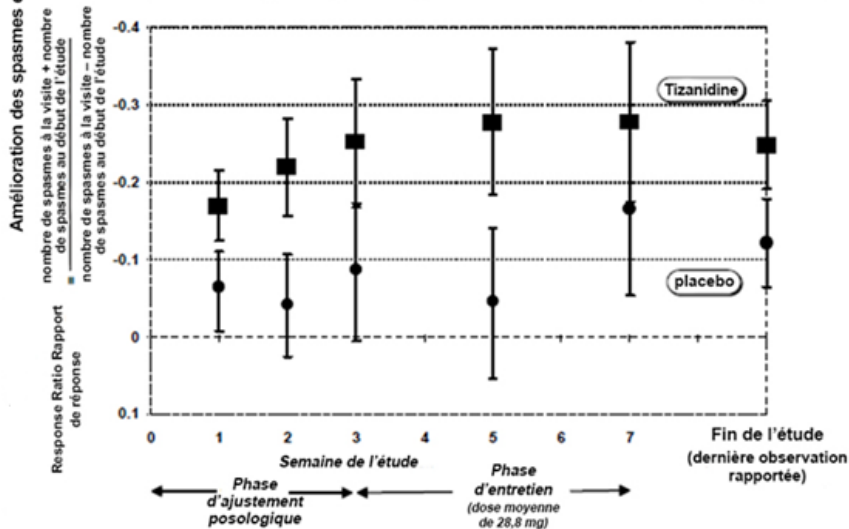


FIGURE 3 : Étude à doses multiples – Variation moyenne du rapport de réponse des spasmes diurnes  $\pm$  intervalle de confiance à 95 % (Un rapport de réponse négatif correspond à une amélioration des spasmes par rapport au départ.)



Dans une deuxième étude à doses multiples, 187 patients atteints de spasticité consécutive à la sclérose en plaques ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit un placebo, soit de la tizanidine. 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.

#### 14.2. 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<sup>MD</sup>). Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

**Tableau 6 – Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives**

<b>Tizanidine</b> <b>(Dose : 1 x 4 mg)</b> <b>Données d'observation à jeun</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>APO-TIZANIDINE</b>	<b>Zanaflex<sup>MD</sup>†</b>	<b>Rapport de moyennes géométriques (%)**</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	5,62 6,18 (43)	5,54 6,08 (43)	101,4	(92,4 à 111,1)
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	5,79 6,35 (42)	5,70 6,24 (42)	101,6	(92,9 à 111,2)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2,26 2,51 (47)	2,21 2,40 (40)	102,3	(90,9 à 115,1)
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 l'estimation des moindres carrés. † Zanaflex <sup>MD</sup> 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.				

## 16. Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

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 ou un équilibre instable, des vomissements et une salivation 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.

### Génotoxicité

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 carcinogénicité 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.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

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.

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. 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>.

Les études portant sur la 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 ratons 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>.

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.

#### **Altération de la fertilité**

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.

#### **Toxicité juvénile**

L'administration orale de tizanidine (0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour) à des rats juvéniles du jour postnatal 7 jusqu'au jour postnatal 70 a entraîné un retard de la maturation sexuelle chez les mâles à toutes les doses, une réduction du gain de poids corporel, un retard de la maturation sexuelle chez les femelles et des cristaux cornéens bilatéraux aux doses moyennes et élevées. Des cristaux cornéens ont encore été observés aux doses moyennes et élevées après une période de récupération de trois semaines. Des déficits neurocomportementaux ont été observés lors d'une tâche d'apprentissage et de mémoire à forte dose. Une dose sans effet pour les effets indésirables sur le développement postnatal n'a pas été identifiée.

### **17. Monographies de référence**

1. ZANAFLEX<sup>MD</sup> en comprimés, 2 et 4 mg, numéro de contrôle de la présentation 131114, Monographie de produit, Paladin Labs Inc. (2009-07-07)

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **APO-TIZANIDINE**

#### **comprimés de tizanidine**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **APO-TIZANIDINE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**APO-TIZANIDINE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### **À quoi sert APO-TIZANIDINE :**

APO-TIZANIDINE est utilisée chez les adulte pour soulager la raideur et les crampes musculaires (spasmes) causées par certaines affections médicales. Cela inclut des affections telles que la sclérose en plaques ou les lésions de la colonne vertébrale.

#### **Comment fonctionne APO-TIZANIDINE :**

APO-TIZANIDINE appartient à un groupe de médicaments appelés agents antispasmodiques. Elle diminue l'activité nerveuse dans la moelle épinière, qui provoque des contractions musculaires involontaires. Cela réduit la raideur et les spasmes musculaires.

#### **Les ingrédients d'APO-TIZANIDINE sont :**

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de tizanidine

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale et lactose anhydre.

#### **APO-TIZANIDINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 2 mg et 4 mg

#### **N'utilisez pas APO-TIZANIDINE dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de tizanidine ou à l'un des autres ingrédients d'APO-TIZANIDINE.
- vous prenez actuellement des médicaments susceptibles d'entraîner des taux élevés d'APO-TIZANIDINE dans votre sang. Cela inclut la fluvoxamine (utilisée pour traiter les problèmes de santé mentale) et la ciprofloxacine (utilisée pour traiter les infections bactériennes). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- la tension musculaire vous permet de maintenir une posture droite, de garder l'équilibre pendant vos mouvements ou, vous aide à accomplir vos activités quotidiennes.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-TIZANIDINE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- vous prenez actuellement d'autres médicaments.
- si vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou vous prévoyez le devenir. On ignore si APO-TIZANIDINE peut nuire à un bébé à naître. Votre professionnel de la santé vous administrera l'APO-TIZANIDINE seulement si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour vous et votre bébé.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si l'APO-TIZANIDINE peut passer dans le lait maternel et nuire à un bébé allaité. Cependant, en raison de son profil chimique, ce médicament est susceptible de passer dans le lait maternel.
- vous avez des troubles du foie.
- vous avez des problèmes rénaux.
- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites ou de médicaments sur ordonnance.
- vous avez ou avez eu une tension artérielle basse en passant de la position assise ou couchée à la position debout, avez une tension artérielle fluctuante ou prenez des médicaments pour traiter l'hypertension.
- vous avez ou avez eu un trouble psychotique (par exemple, psychose, schizophrénie).
- vous êtes une personne âgée. Vous avez un risque plus élevé de ressentir des effets secondaires en prenant l'APO-TIZANIDINE.
- si vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - mauvaise absorption du glucose ou du galactose
 Étant donné que APO-TIZANIDINE contient du lactose.

**Autres mises en garde :**

**Dépendance :** APO-TIZANIDINE peut entraîner une dépendance physique, surtout lorsqu'il est pris à fortes doses ou pendant des périodes prolongées. Cela signifie que vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage si vous arrêtez subitement de prendre le médicament.

**Abus et mésusage :** Des cas d'abus et de mésusage ont également été signalés avec APO-TIZANIDINE, principalement lorsqu'il est pris avec d'autres drogues illicites ou sur ordonnance. Votre professionnel de la santé vous surveillera afin de détecter tout signe de mauvaise utilisation ou d'abus pendant votre traitement par APO-TIZANIDINE.

Il est important que vous consultiez votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de la toxicomanie, de la dépendance physique ou de la tolérance.

**Arrêt du traitement :** N'arrêtez pas subitement la prise d'APO-TIZANIDINE sans en avoir parlé au préalable à votre professionnel de la santé. Si vous le faites, cela pourrait provoquer des symptômes de sevrage tels que de l'hypertension artérielle, une accélération du rythme cardiaque, des douleurs/crampes musculaires, des tremblements, des convulsions et/ou de l'anxiété. Si votre professionnel de la santé décide que vous devez arrêter de prendre APO-TIZANIDINE, votre dose sera

réduite progressivement avant l'arrêt définitif du médicament. Votre professionnel de la santé surveillera de près votre santé pendant cette période.

**Conduite et utilisation de machines :** APO-TIZANIDINE peut provoquer une vision floue ou une sensation de somnolence. La sédation peut entraîner une sensation de somnolence, de détente et une diminution de la vigilance. La prise d'APO-TIZANIDINE avec certaines substances (par exemple, l'alcool) ou certains médicaments (par exemple, d'autres relaxants musculaires, des benzodiazépines) peut aggraver la situation. Si la sédation perturbe vos activités quotidiennes, informez-en votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas conduire ou utiliser d'outils et de machinerie avant de connaître votre réaction à l'APO-TIZANIDINE.

**Tension artérielle :** (faible tension artérielle) : APO-TIZANIDINE peut entraîner une diminution de la tension artérielle. Cela peut provoquer des vertiges, des étourdissements ou des évanouissements lorsqu'une personne se lève brusquement d'une position assise ou couchée. Se lever lentement peut réduire ce risque.

**Lésions hépatiques :** APO-TIZANIDINE peut provoquer des lésions hépatiques. La fonction hépatique est généralement surveillée pendant le traitement par APO-TIZANIDINE. Si vous ressentez des nausées, de la fatigue ou une perte d'appétit, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

#### **Interactions médicamenteuses graves :**

Les interactions médicamenteuses graves avec APO-TIZANIDINE comprennent :

- Médicaments pouvant entraîner des taux élevés d'APO-TIZANIDINE dans le sang. Cela inclut la fluvoxamine (utilisée pour traiter les problèmes de santé mentale) et la ciprofloxacine (utilisée pour traiter les infections bactériennes). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Les produits suivants pourraient également interagir avec APO-TIZANIDINE :**

- l'alcool et les médicaments qui ralentissent l'activité du système nerveux central (c.-à-d. les déprimeurs du SNC) tels que :
  - les médicaments provoquant une somnolence ou une diminution de la vigilance tels que les antihistaminiques, les sédatifs, les tranquillisants et les somnifères.
  - les opioïdes, utilisés pour soulager la douleur.
  - certains médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. antidépresseurs tricycliques).
  - les benzodiazépines, utilisées pour traiter l'anxiété.
  - autres relaxants musculaires, tels que le baclofène.
- les pilules contraceptives.
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- les médicaments connus pour affecter le rythme cardiaque ou utilisés pour traiter un trouble du rythme cardiaque (par exemple, amiodarone, mexilétine, propafénone).
- la cimétidine, utilisée pour réduire l'acidité gastrique.
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, appelés fluoroquinolones. (par exemple., norfloxacine, moxifloxacine).

- ticlopidine, utilisée pour prévenir la coagulation du sang.

#### **Comment utiliser APO-TIZANIDINE :**

- Prenez APO-TIZANIDINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Les aliments peuvent affecter l'absorption de l'APO-TIZANIDINE par votre organisme. Il est important de toujours le prendre 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 prenez habituellement APO-TIZANIDINE à jeun, vous devez toujours le prendre soit 1 heure avant, soit 2 heures après un repas.
- N'arrêtez pas subitement la prise d'APO-TIZANIDINE sans en avoir parlé au préalable à votre professionnel de la santé. L'arrêt de votre traitement doit être un processus graduel que vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.

#### **Dose habituelle :**

**Posologie habituelle chez l'adulte :** 2 mg à 8 mg, jusqu'à 3 fois par jour.

Durant les premières semaines de traitement, votre professionnel de la santé pourra ajuster votre dose afin de trouver celle qui vous convient le mieux.

**Dose maximale :** 36 mg par jour, avec un maximum de 12 mg par dose unique.

#### **Surdose :**

Les symptômes d'un surdosage à l'APO-TIZANIDINE comprennent :

- somnolence,
- état de sommeil très long ou profond dont une personne ne peut être réveillée que brièvement par une stimulation vigoureuse (stupeur) ou ne peut pas l'être du tout (coma),
- rythme cardiaque lent,
- faible tension artérielle,
- difficulté à respirer.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-TIZANIDINE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, il n'est pas nécessaire de prendre la dose manquée. Sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

#### **Effets secondaires possibles de l'utilisation d'APO-TIZANIDINE :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-TIZANIDINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de l'APO-TIZANIDINE peuvent inclure :

- fièvre
- sécheresse buccale
- somnolence
- faiblesse
- fatigue
- constipation
- vomissements
- infection de la vessie
- trouble de l'élocution
- nervosité
- vision trouble
- besoin fréquent d'uriner
- mouvements musculaires incontrôlés et involontaires
- étourdissements

#### Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Sédation excessive</b> (somnolence ou relaxation extrême)	✓		
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Troubles du rythme cardiaque :</b> étourdissements, palpitations (sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), évanouissements ou convulsions.		✓	
<b>Hypotension</b> (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	
<b>Très rare</b>			
<b>Réaction allergique :</b> difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Problèmes hépatiques</b> : jaunisse (jaunissement de la peau ou des blancs des yeux), urine foncée inhabituelle, selles claires, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs ou gonflement de l'abdomen, fatigue inhabituelle, désorientation mentale ou confusion, somnolence, coma		✓	
<b>Changements mentaux</b> : hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) ou idées délirantes (croyances fausses et inébranlables malgré des faits démontrant leur inexactitude)		✓	
<b>Rhabdomyolyse</b> (destruction des fibres musculaires) : douleurs ou sensibilité musculaires, urine rouge-brun (couleur thé foncé), fièvre		✓	
<b>Inconnue</b>			
<b>Arrêt brutal du traitement</b> : accélération du rythme cardiaque, crampes ou raideurs musculaires, convulsions, tremblements, anxiété, faiblesse, fatigue, sécheresse buccale, étourdissements		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

- Conserver les comprimés d'APO-TIZANIDINE à température ambiante entre (15°C et 30°C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur APO-TIZANIDINE :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); et sur le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Date d'approbation : 2025-12-11