TIZAFLEX® 4

TIZANIDINA 4 mg

Venta Bajo Receta Comprimidos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Tizanidina (Equiv. a 4,58 mg de Tizanidina Clorhidrato).................................................................................4 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Relajante Muscular.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Grupo farmacoterapéutico. Relajantes musculares, otros agentes que actúan a nivel central. Código ATC: M03BX02.

La Tizanidina es un relajante del músculo estriado de acción central. Ejerce su efecto principalmente en la médula espinal, donde estimula los receptores a-2 presinápticos e inhibe así la liberación de aminoácidos excitatorios que estimulan los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato). De esta forma, la transmisión de la señal polisináptica en las interneuronas de la médula espinal, que es responsable del excesivo tono muscular, queda inhibida y el tono muscular disminuye. Además de sus propiedades miorrelajantes, Tizanidina ejerce un moderado efecto analgésico central.

Propiedades farmacodinámicas:

Tizanidina es un agonista de los receptores a-2 adrenérgicos que parece reducir la espasticidad por un incremento de la inhibición presináptica de las neuronas motoras. En modelos animales Tizanidina no tiene efecto directo sobre las fibras musculares esqueléticas o las uniones neuromusculares y ningún efecto mayor sobre los reflejos espinales. Además de sus propiedades como relajante muscular, tizanidina también ejerce un moderado efecto analgésico a nivel central.

Tizanidina es eficaz tanto en los espasmos musculares agudos dolorosos y en la espasticidad crónica de origen espinal y cerebral. Reduce la resistencia a los movimientos pasivos, alivia los espasmos y el clonus y puede mejorar la fuerza muscular voluntaria.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Tizanidina se absorbe rápida y en forma casi completa, alcanzando la concentración plasmática máxima aproximadamente 1 hora después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente de un 34% (CV38%) debido a un extenso metabolismo de primer paso hepático. La concentración plasmática máxima absoluta (Cmax) de Tizanidina es de 12,3 ng/mL [Coeficiente de Variación (CV) 10%] y 15,6 ng/mL (CV 13%) después de una administración única y repetida de dosis de 4 mg, respectivamente. La ingesta concomitante de alimentos no tiene efectos relevantes sobre el perfil farmacocinético de Tizanidina (administrada como comprimidos de 4 mg). Si bien la Cmax es un tercio mayor luego de la administración de comprimidos con las comidas, esto no es de relevancia clínica y la absorción no se ve significativamente afectada.

Distribución: El volumen medio de distribución en estado estacionario tras la administración i.v. es de 2,6 L/Kg (C.V. 21%). La unión a proteínas plasmáticas es del 30%. La baja variabilidad intraindividual en los parámetros farmacocinéticos (Cmax y AUC) de Tizanidina permite una predicción fiable de sus niveles plasmáticos tras administración oral.

Metabolismo:El fármaco es metabolizado por el hígado de forma rápida y extensa (alrededor del 95%). La Tizanidina se metaboliza in vitro principalmente por el citocromo P450 1A2. Se desconoce si sus metabolitos son activos.

Eliminación: Tizanidina se elimina de la circulación sistémica con una semivida media de eliminación de 2 a 4 horas. El fármaco se excreta principalmente por vía renal (aproximadamente el 70% de la dosis) en forma de metabolitos. El fármaco inalterado se elimina por vía renal sólo en muy pequeñas cantidades (aproximadamente el 2,7%).

Linealidad: La farmacocinética de la Tizanidina es lineal en el rango de dosis de 1 mg a 20 mg.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina<25 mL/min), los niveles plasmáticos máximos medios son el doble que en voluntarios sanos y la semivida terminal se prolonga a aproximadamente 14 horas, lo que da lugar a unos valores de AUC mucho mayores (aproximadamente 6 veces mayores) (ver Precauciones).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se llevaron a cabo estudios específicos en esta población. Como la Tizanidina es ampliamente metabolizada en el hígado por la enzima CYP1A2, el daño hepático puede aumentar la exposición sistémica de la misma, Tizanidina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Contraindicaciones).

Efecto de los alimentos: La ingesta concomitante de alimentos no influye de forma relevante sobre el perfil farmacocinético de Tizanidina. Aunque la Cmax aumenta aproximadamente un tercio con los alimentos, la absorción (AUC) no se ve significativamente afectada. Se considera que el aumento de la Cmax no tiene ninguna relevancia clínica.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Tizanidina está indicado en el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos asociados a trastornos estáticos y funcionales de la columna vertebral (síndromes cervicales y lumbares), o que se producen tras intervenciones quirúrgicas (hernia de disco intervertebral o de osteoartritis de la cadera). La espasticidad debida a trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidentes cardiovasculares y parálisis cerebral.

POSOLOGIA:

Posología y Modo de Uso:

La Tizanidina tiene un índice terapéutico angosto y gran variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas, por lo que es importante que realicen ajustes en la dosis para cubrir las necesidades del paciente. Comenzar con una dosis baja de 2 mg, 3 veces al día puede minimizar el riesgo de efectos adversos. La dosis debe aumentarse cuidadosamente de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

Espasmos musculares dolorosos: Se recomienda administrar una dosis de 2 a 4 mg tres veces al día. En casos graves, puede tomarse una dosis adicional de 2 ó 4 mg por la noche.

Espasticidad debida a trastornos neurológicos: La dosis debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente. La dosis diaria inicial no debe exceder los 6 mg administrados en 3 tomas, pudiéndose incrementar progresivamente cada 3 ó 4 días o semanalmente en 2 ó 4 mg. La respuesta terapéutica óptima se alcanza generalmente con una dosis diaria entre 12 y 24 mg administrados en 3 ó 4 dosis administradas a intervalos regulares. No debe excederse la dosis diaria de 36 mg.

Niños: La experiencia en niños es limitada y por tanto no está recomendado el uso de Tizanidina en este grupo de pacientes.

Ancianos: La experiencia en pacientes de uso de Tizanidina en ancianos es limitada. Los datos farmacocinéticos sugieren que el aclaramiento renal en estos pacientes puede estar significativamente disminuido en algunos casos. Se recomienda precaución cuando se utilice Tizanidina en estos pacientes (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <25 ml/min) se recomienda iniciar el tratamiento con 2 mg una vez al día y ajustar posteriormente la dosis según la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente (ver Precauciones).

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda iniciar el tratamiento con dosis más bajas e ir aumentando en función de la tolerabilidad del paciente (ver Advertencias)

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a Tizanidina o a cualquier excipiente.

Insuficiencia hepática severa (ver Farmacocinética). Contraindicada la administración concomitante de Tizanidina con fuertes inhibidores de CYP1A2, como fluvoxamina o ciprofloxacino (ver Interacción con Medicamentos y Alimentos).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias

Disfunción hepática

LaTizanidina puede asociarse ocasionalmente a daño hepático de tipo hepatocelular, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática mensuales durante los seis primeros meses a los pacientes que reciban dosis iguales o superiores a 12 mg y a los pacientes con síntomas de alteración hepática, como náuseas sin causa aparente, anorexia o cansancio.

Debe interrumpirse el tratamiento con Tizanidina si los niveles séricos de SGPT (Transaminasa glutámico-pirúvica) o SGOT (Transaminasa glutámico oxalacética) son persistentemente superiores a tres veces al límite superior del rango normal. Tizanidina debería utilizarse sólo con extrema precaución en pacientes con deterioro de la función hepática.

Inhibidores CYP

No se recomienda la administración concomitante de Tizanidina con inhibidores de CYP1A2 (ver Contraindicaciones e Interacción con Medicamentos y Alimentos)

Advertencia sobre los excipientes: Tizanidina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones: Hipotensión: Durante el tratamiento con Tizanidina, puede aparecer hipotensión (ver Reacciones Adversas) y también, como resultado de interacciones medicamentosas con inhibidores CYP1A2 y/o medicamentos antihipertensivos (ver Interacción con Medicamentos y Alimentos). Se han observado manifestaciones graves de hipotensión, tales como lipotimia y colapso circulatorio.

Síndrome de abstinencia: Se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la interrupción brusca de Tizanidina cuando se estaba utilizando de manera crónica, y/o a altas dosis diarias, y/o concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Tizanidina no debe interrumpirse de forma brusca, sino de forma gradual (ver Interacción con Medicamentos y Alimentos y Reacciones Adversas)

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal (clearence de creatinina < 25 mL/min.), la exposición sistémica a Tizanidina puede aumentar hasta 6 veces comparado con pacientes con función renal normal. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis diarias más bajas (2mg) una vez al día, (ver Posología) y ajustar posteriormente la dosis según la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. Si desea una mayor respuesta, es preferible aumentar la dosis diaria en lugar de la frecuencia de administración.

Trastornos del sistema nervioso: Durante los ensayos clínicos con Tizanidina se han comunicado alucinaciones visuales en el 3% de los pacientes, y sedación en casi en el 50% de los pacientes. La sedación parece estar relacionada con la dosis. Debe tenerse en cuenta que puede interferir con las actividades normales de la vida diaria de los pacientes. Tizanidina puede producir somnolencia, mareos u otros signos o síntomas de hipotensión, por lo que no se recomienda conducir vehículos o manejar maquinaria mientras se tome esta medicación.

Anticonceptivos: Tizanidina debería utilizarse con precaución en mujeres que tomen anticonceptivos orales, ya que el aclaramiento de la Tizanidina se reduce en estas pacientes (ver Interacción con Medicamentos y Alimentos).

Embarazo: No se dispone de datos clínicos del uso de Tizanidina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos nocivos sobre el embrión, el feto, el parto o el desarrollo postnatal. Tizanidina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que el beneficio supere claramente los riesgos.

Lactancia: No se conoce si Tizanidina se excreta por la leche en humanos, aunque se sabe que en ratas, pasa a la leche en pequeñas cantidades. No se recomienda el empleo de Tizanidina durante la lactancia.

Fertilidad: No se observó ninguna alteración en la fertilidad de ratas macho con dosis de 10 mg/Kg/día. La fertilidad se vio reducida en ratas macho que recibían 30 mg/kg/día y en ratas hembra que recibían 10 mg/Kg/día. A estas dosis, se observaron efectos sobre la conducta de la madre y signos clínicos que incluían sedación marcada, pérdida de peso y ataxia.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas obtenidas de estudios clínicos se han ordenado de acuerdo al sistema de órganos según el MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), por cada sistema de órganos, las reacciones adversas están ordenadas en frecuencias, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad. Adicionalmente se provee la siguiente convención de frecuencias (CIOMSIII - Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas) para cada reacción adversa: muy frecuente (> 1/10); frecuente (³ 1/100, < 1/10 %); poco frecuente (³ 1/1000, < 1/100); rara (³ 1/10000, < 1/1000); muy rara (< 1/10000 %), incluido casos aislados. Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos psiquiátricos:

Rara: Alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Somnolencia, mareos

Trastornos cardíacos:

Frecuente: Bradicardia

Trastornos vasculares:

Frecuente: Hipotensión

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Sequedad de boca

Rara: Náuseas, alteraciones gastrointestinales

Trastornos hepatobilares:

Muy rara: Hepatitis, fallo hepático

Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo:

Rara: Debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Frecuente: Fatiga

Laboratorio:

Frecuente: Disminución de la presión sanguínea

Rara: Aumento de las transaminasas

Con dosis bajas, como las recomendadas para el alivio de los espasmos musculares dolorosos, las reacciones adversas son normalmente leves y transitorias: fatiga, somnolencia, fatiga, hipotensión, sequedad de boca, náuseas, trastornos gastrointestinales, aumentos de las transaminasas.

Además, pueden producirse los siguientes efectos: Hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, insomnio, trastornos del sueño, alucinaciones, hepatitis.

Reacciones adversas post – comercialización (de frecuencia desconocida).

Las siguientes reacciones adversas han sido obtenidas de la experiencia post-marketing, a través de reportes espontáneos y de casos de literatura. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria y que se basa en una población de tamaño indeterminado y están sujetas a factores confusos, no siempre es posible efectuar una estimación fiable de su frecuencia (por ello se las lista como frecuencia desconocida) o establecer una relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas se encuentran clasificadas según sistemas de órganos según MeDRA

Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo

Trastornos cardíacos: Síncope

Trastornos oculares: Visión borrosa.

Trastornos hepatobilares: Hepatitis, falla hepática.

Trastornos generales: Astenia, síndrome de abstinencia.

Síndrome de abstinencia: Se han observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la retirada brusca de Tizanidina. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede traer aparejado un accidente cerebrovascular. La administración de Tizanidina no debe suspenderse bruscamente, sino de forma gradual. (Ver Advertencias).

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Inhibidores de CYP

La administración concomitante con medicamentos que se conocen que inhiben la actividad de algunos CYP1A2 puede aumentar los niveles plasmáticos de Tizanidina (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

La administración concomitante de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino, inhibidores potentes del citocromo CYP450 1A2 en el hombre, está contraindicada. La administración concomitante de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino puede aumentar en 33 ó 10 veces respectivamente, la AUC de Tizanidina (ver Contraindicaciones).

La administración concomitante puede resultar en una hipotensión prolongada y clínicamente significante, juntamente con somnolencia, mareo, disminución de la capacidad psicomotora (ver Advertencias). No se recomienda la administración concomitantemente Tizanidina con otros inhibidores del citocromo CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina (ver Advertencias). Niveles plasmáticos de Tizanidina elevados pueden dar como resultado síntomas de sobredosis tales como prolongación de QT(c) (ver Sobredosis).

Antihipertensivos

El uso concomitante de Tizanidina con antihipertensivos, incluyendo diuréticos, puede provocar ocasionalmente hipotensión (ver Advertencias) y bradicardia. En algunos pacientes se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia al interrumpir bruscamente el tratamiento con Tizanidina cuando se administraba concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote podría dar como resultado un accidente cerebrovascular (ver Advertencias y Reacciones Adversas)

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina con Tizanidina resulta en una disminución del 50% en las concentraciones de Tizanidina. Por ello el efecto terapéutico de la Tizanidina puede verse reducido durante el tratamiento con rifampicina, lo cual puede ser de importancia clínica en algunos pacientes. La co administración a largo plazo debe ser evitada y de ser considerada, puede requerirse un cuidadoso ajuste de la dosis (aumento)

Humo de cigarrillos: La administración de Tizanidina en fumadores masculinos (<10 cigarrillos/día) resulta en un descenso de cerca del 30% en la exposición sistémica a Tizanidina. La terapia de largo plazo con Tizanidina en fumadores masculinos (<10 cigarrillos/día) puede requerir dosis mayores que la dosis promedio.

Alcohol: Durante la terapia con Tizanidina, el consumo de alcohol puede ser minimizado o evitado debido a que puede aumentar el riesgo de eventos adversos (p. ej.: sedación e hipotensión). Los efectos depresores del SNC (Sistema nervioso central) del alcohol pueden ser potenciados por la Tizanidina.

Otros

En los ensayos clínicos controlados, aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben dosis múltiples de Tizanidina presentan sedación como acontecimiento adverso. Otros medicamentos sedantes (como las benzodiacepinas o el baclofeno) y sustancias como el alcohol pueden aumentar el efecto sedante de Tizanidina. Se debe evitar además cuando se utilicen otros agonistas a-2 adrenérgicos (como clonidina) debido a su potencial efecto hipotensor aditivo.

En mujeres en tratamiento con contraceptivos hormonales se ha descrito una reducción del aclaramiento de Tizanidina de aproximadamente el 50%. Por tanto, la dosis debería ajustarse individualmente.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han notificado pocos casos de sobredosis con Tizanidina. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas, incluyendo el caso de un paciente que tomó 400 mg de Tizanidina.

Síntomas: Náuseas, vómitos, hipotensión, prolongación QT(c), mareos, somnolencia, miosis, agitación, insuficiencia respiratoria y coma.

Se recomienda eliminar el fármaco mediante la administración repetida de dosis elevadas de carbón activado. Es de esperar que la diuresis forzada acelere la eliminación de Tizanidina. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Pacientes con insuficiencia hepática severa. La experiencia en niños es limitada y por tanto no esta recomendado el uso de Tizanidina en este grupo de pacientes.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura inferior a 30º C.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 10/30 comprimidos.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos producto sin consultar a su médico.

Este medicamento debe ser usado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Director Técnico:Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS