



SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du
produit et Notice

Consulter



MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}PAL-TIZANIDINE

Comprimés de chlorhydrate de tizanidine, norme-maison

4 mg de tizanidine

Antispasmodique

Laboratoires Paladin Inc.
6111 Royalmount Avenue, bureau 102
Montréal (Québec) H4P 2T4

Date de préparation :
Le 18 juin 2013
Version 10.0

Control No: 165564

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	17
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

PAL-TIZANIDINE

Comprimés de chlorhydrate de tizanidine, norme-maison

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 4 mg	Lactose anhydre <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

PAL-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine, norme-maison) est un médicament à courte durée d'action pour le traitement de la spasticité.

Gériatrie :

D'après les résultats d'études et l'expérience clinique, l'innocuité et/ou l'efficacité de PAL-TIZANIDINE chez les patients âgés peuvent différer de ce qu'on observe chez les sujets plus jeunes. Les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** décrivent brièvement les effets de PAL-TIZANIDINE dans cette population.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Aucune donnée n'a été recueillie auprès de cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.
- PAL-TIZANIDINE est contre-indiqué chez les patients dont les capacités fonctionnelles, comme le maintien d'une position verticale et l'équilibre locomoteur, dépendent de la spasticité.
- L'administration concomitante de tizanidine et d'agents inhibant modérément ou fortement l'isoenzyme CYP1A2, comme la fluvoxamine et la ciprofloxacine, est contre-indiquée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Hypotension

Le chlorhydrate de tizanidine est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques (comme la clonidine) et par conséquent, il peut provoquer de l'hypotension. Lors d'une étude sur l'effet d'une dose unique au cours de laquelle la pression artérielle était étroitement surveillée suivant l'administration du médicament, les deux tiers des patients traités à l'aide de 8 mg de PAL-TIZANIDINE accusaient une baisse de l'ordre de 20% de leur pression sanguine diastolique ou systolique. Cette baisse de tension est survenue une heure après la prise du médicament, elle a atteint un maximum au bout de deux à trois heures et elle était accompagnée, à l'occasion, de bradycardie, d'hypotension orthostatique, de sensation de tête légère/d'étourdissements et rarement, de syncope. L'effet hypotensif du médicament est dose-dépendant et a été mesuré suivant l'administration de doses simples supérieures à 2 mg.

Le risque d'hypotension marquée peut possiblement être atténué en ajustant soigneusement la dose ainsi qu'en étant attentif à la présence de signes et de symptômes d'hypotension avant d'augmenter la dose. De plus, le risque d'effets hypotensifs ou orthostatiques peut être aggravé par le passage de la position couchée à la position debout immobile.

La prudence est de rigueur lorsque PAL-TIZANIDINE est administré à des patients qui présentent des antécédents d'hypotension orthostatique ou de tension artérielle labile, ou encore qui reçoivent un traitement antihypertensif en concomitance. PAL-TIZANIDINE ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques.

Risque de lésion hépatique

L'utilisation de PAL-TIZANIDINE peut occasionnellement provoquer une lésion hépatique induite par le médicament, le plus souvent de type hépatocellulaire. Lors d'essais cliniques contrôlés, environ 5 % des patients traités à l'aide de PAL-TIZANIDINE ont connu des hausses des paramètres d'exploration de la fonction hépatique (ALAT/SGPT, ASAT/SGOT) de plus du

triple des valeurs normales (ou du double si les valeurs initiales étaient élevées). Le patient demeure habituellement asymptomatique malgré l'augmentation des taux de transaminases. Certains cas de nausées, de vomissements, d'anorexie et d'ictère ont été signalés à l'occasion. La hausse du taux d'enzymes hépatiques survient habituellement au cours des six premiers mois de traitement par PAL-TIZANIDINE, et la plupart des cas se résolvent spontanément à l'arrêt du médicament, sans problèmes résiduels. Les études de pharmacovigilance ont fait état de trois décès liés à une insuffisance hépatique chez des patients traités à l'aide de la tizanidine, incluant un cas d'hépatite fulminante mortelle.

La surveillance des taux de transaminases est recommandée au cours des six premiers mois de traitement (p. ex., au départ et à 1, 3 et 6 mois) puis de façon périodique par la suite, selon l'état clinique du patient. Compte tenu de l'effet possiblement toxique de la tizanidine sur le foie, le médicament ne doit être utilisé qu'avec une extrême prudence chez les patients qui souffrent d'une atteinte hépatique.

Sédation

Lors des études cliniques contrôlées sur des doses multiples du médicament, 48 % des patients recevant l'une ou l'autre des doses de PAL-TIZANIDINE se sont plaints de sédation. Dans 10 % des cas, la sédation était jugée grave par comparaison à moins de 1 % des cas pour le groupe placebo. La sédation peut nuire aux activités quotidiennes.

Cet effet semble lié à la dose. En effet, lors d'une étude sur l'administration d'une dose unique du médicament, 92 % des patients recevant 16 mg de PAL-TIZANIDINE ont déclaré s'être sentis somnolents durant les six heures de l'étude comparé à 76 % des patients recevant la dose de 8 mg et 35 % des patients prenant un placebo. Les patients ont commencé à remarquer cet effet 30 minutes après l'administration. La sédation a été maximale 1,5 heure après la prise du médicament. Parmi les patients recevant la dose unique de 16 mg, 51 % ont continué à se plaindre de somnolence 6 heures après l'administration comparé à 13 % pour les patients du groupe placebo ou ceux prenant la dose de 8 mg de PAL-TIZANIDINE.

Dans les études de doses multiples, la prévalence de patients souffrant de sédation était maximale après la première semaine d'ajustement posologique, et est demeurée stable pendant toute la phase du traitement d'entretien de l'étude.

Hallucinations

Des cas d'hallucinations ont été signalés avec PAL-TIZANIDINE. Des hallucinations visuelles formées ou des idées délirantes ont été rapportées par 5 des 170 patients (3 %) participant à deux études cliniques contrôlées nord-américaines. La plupart des patients étaient conscients qu'il s'agissait d'hallucinations. Chez l'un d'entre eux, les hallucinations étaient accompagnées de psychoses. Un autre a continué d'éprouver des problèmes pendant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement par PAL-TIZANIDINE. La réduction de la posologie ou l'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui hallucinent alors qu'ils sont traités par PAL-TIZANIDINE. Il faut être particulièrement prudent lorsque PAL-TIZANIDINE est administré à des patients qui présentent des antécédents de troubles psychotiques.

Banque de données limitée sur l'utilisation prolongée de doses uniques supérieures à 8 mg et de doses multiples de plus de 24 mg par jour

L'expérience clinique sur l'utilisation prolongée de PAL-TIZANIDINE sous forme de doses uniques de 8 mg et de 16 mg ou de doses quotidiennes totales de 24 mg ou de 36 mg est limitée. Environ 75 patients ont reçu des doses individuelles de 12 mg ou plus pendant au moins un an, et approximativement 80 patients ont reçu des doses quotidiennes totales de 30 mg à 36 mg par jour pendant au moins un an. Il n'y a pratiquement aucune donnée sur l'administration au long cours de doses diurnes uniques de 16 mg de tizanidine. Aussi, l'expérience dans le cadre d'études cliniques au long cours sur des doses élevées du médicament étant limitée, il est probable que seuls les effets indésirables rapportés avec une fréquence relativement élevée ont été recensés.

Arrêt du traitement par PAL-TIZANIDINE

S'il faut mettre fin au traitement, particulièrement chez un patient prenant de fortes doses depuis longtemps, la dose doit être diminuée graduellement pour réduire au minimum les symptômes de sevrage ainsi que le risque d'hypertension, de tachycardie et d'hypertonie de rebond.

Les autres précautions ci-après figurent en ordre alphabétique.

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Cardiovasculaire

L'allongement de l'intervalle Q-T et la bradycardie ont été notés dans les études de toxicité chronique chez les chiens auxquels on avait administré des doses équivalentes aux doses maximales recommandées chez l'humain d'après un rapport mg/m². Les études cliniques contrôlées ne comportaient pas d'évaluation ECG. Après la commercialisation du produit, certains patients traités par PAL-TIZANIDINE ont présenté un allongement de l'intervalle Q-T. On a également signalé quelques cas de torsades de pointes, dont aucun ne s'est révélé mortel.

La prudence s'impose lorsque PAL-TIZANIDINE est prescrit en même temps que des médicaments qui allongent l'intervalle Q-T.

Le chlorhydrate de tizanidine peut provoquer une hypotension s'accompagnant parfois de bradycardie et d'hypotension orthostatique, d'étourdissements et, rarement, de syncope (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Dépendance/tolérance

On a observé que les singes s'auto-administraient la tizanidine suivant un mode dose-dépendant, et que l'arrêt soudain du traitement par la tizanidine provoquait des signes transitoires de sevrage aux doses de plus de 35 fois supérieures à la dose humaine recommandée maximale en mg/m². Ces signes transitoires de sevrage (accroissement du mouvement, mouvements saccadés et comportement de répulsion à l'égard de l'observateur) n'ont pas été abolis par l'administration de naloxone. La tizanidine s'apparente fortement à la clonidine, laquelle est souvent employée abusivement en association avec des narcotiques et dont l'interruption soudaine provoque des

symptômes de rebond. L'arrêt soudain du traitement par la tizanidine a donné lieu à des symptômes de rebond. Dans certains cas, il semble que le patient faisait également mésusage d'opiacés. Les symptômes de sevrage comportaient entre autres 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 de fortes doses, surtout lorsque le traitement dure depuis longtemps. On a également signalé des cas d'abus de la tizanidine et de dépendance à celle-ci; la plupart d'entre eux sont survenus pendant la prise concomitante d'opiacés, de benzodiazépines, d'autres hypnotiques ou de multiples analgésiques. Il convient de surveiller l'apparition de tout signe d'abus de la tizanidine, surtout chez les patients qui prennent des opiacés ou des benzodiazépines en concomitance.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La prise de PAL-TIZANIDINE entraîne parfois des lésions hépatiques, dont la plupart sont de type hépatocellulaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la CYP1A2

La prise concomitante de tizanidine et d'agents inhibant modérément ou fortement l'isoenzyme CYP1A2 est contre-indiquée (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). Lors de l'administration concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un puissant inhibiteur de la CYP1A2 chez l'être humain, l'ASC de la tizanidine a augmenté de 33 fois; l'administration concomitante de tizanidine et de ciprofloxacine, un autre inhibiteur de la CYP1A2, a fait augmenter l'ASC de la tizanidine de 10 fois. Dans les 2 cas, cette interaction s'est traduite par une hypotension cliniquement significative s'accompagnant de somnolence, d'étourdissements et d'une baisse de la performance psychomotrice (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs de la CYP1A2, comme les antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine) et la ticlopidine doit être évitée ou effectuée avec prudence.

Renseignements destinés aux patients

Les patients doivent être informés du peu d'expérience clinique dont PAL-TIZANIDINE a fait l'objet quant à la durée du traitement et à la nécessité d'administrer des doses plus élevées pour réduire le tonus musculaire (voir **Mises en garde et Précautions, Généralités**).

Compte tenu de la possibilité que PAL-TIZANIDINE abaisse la tension artérielle, les patients doivent être avisés du risque d'hypotension orthostatique cliniquement significatif que comporte la prise du médicament (voir **Mises en garde et Précautions, Généralités**).

Par ailleurs, étant donné le risque de sédation que comporte PAL-TIZANIDINE, les patients doivent être mis en garde contre l'accomplissement d'activités qui exigent de la vigilance telles conduire un véhicule ou manœuvrer des machines (voir **Mises en garde et Précautions, Généralités**). Les patients doivent aussi savoir que les effets sédatifs du médicament peuvent être additifs lorsque PAL-TIZANIDINE est pris conjointement avec d'autres médicaments (béclofène, benzodiazépines) ou avec des substances qui agissent comme des dépresseurs du SNC (l'alcool, p.ex.).

Neurologique

La prise de PAL-TIZANIDINE peut provoquer de la sédation (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

La prise de PAL-TIZANIDINE peut provoquer des hallucinations (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Ophtalmologique

Une dégénérescence rétinienne dose-dépendante ainsi que des opacités cornéennes ont été constatées dans les études chez l'animal à des doses approximativement équivalentes à la dose maximale recommandée exprimée en mg/m². Aucun cas d'opacité cornéenne ou de dégénérescence rétinienne n'a été signalé lors des essais cliniques.

Rénal

PAL-TIZANIDINE doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'atteinte rénale (Clcr < 25 mL/min), car la clairance chez ces patients est réduite de plus de 50 %. Les doses individuelles doivent par ailleurs être réduites au cours de l'ajustement posologique chez ces patients. Si des doses plus élevées sont nécessaires, il faut accroître les doses individuelles plutôt que la fréquence d'administration. Ces patients doivent être surveillés de près en vue de déceler toute apparition ou accroissement de la gravité des effets indésirables communs (sécheresse buccale, somnolence, asthénie et étourdissements), indice d'une surdose potentielle.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne connaît pas l'effet de PAL-TIZANIDINE sur le travail et l'accouchement chez l'humain.

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez les rats à l'aide d'une dose de 3 mg/kg, soit l'équivalent de la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m², ainsi que chez les lapins à la dose de 30 mg/kg, soit 16 fois la dose recommandée maximale chez l'humain en mg/m². Ces études n'ont révélé aucun signe de tératogénicité. La tizanidine administrée à des doses égales ou huit fois plus élevées que la dose humaine recommandée maximale en mg/m² a prolongé le temps de gestation chez les rates. La mortalité prénatale et périnatale chez les ratons était plus élevée et un retard de développement a été constaté. Les décès consécutifs à l'implantation étaient plus nombreux chez les lapines recevant la dose de 1 mg/kg ou plus, soit une dose équivalente ou 0,5 fois plus élevée que la dose humaine recommandée maximale en mg/m². PAL-TIZANIDINE n'a pas été étudié chez la femme enceinte et par conséquent, ce médicament ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas d'absolue nécessité.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si PAL-TIZANIDINE est excrété dans le lait maternel, bien que cette possibilité doive être envisagée compte tenu de la nature liposoluble du médicament.

Pédiatrie (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PAL-TIZANIDINE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée.

Gériatrie: PAL-TIZANIDINE doit être administré avec prudence aux personnes âgées parce que la clairance chez ces sujets est quatre fois moindre que chez la population générale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Dans des études cliniques de doses multiples contrôlées par placebo, 264 patients ont été traités par PAL-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine, norme-maison) et 261 ont reçu un placebo. Les effets indésirables, parfois graves, étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe PAL-TIZANIDINE que dans le groupe placebo.

Effets indésirables courants conduisant à l'arrêt du traitement

Quarante-cinq des 264 sujets (17 %) traités par PAL-TIZANIDINE et 13 des 261 sujets (5 %) prenant le placebo dans le cadre de trois études cliniques de doses multiples contrôlées par placebo ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables. Au moment de leur abandon, les patients avaient souvent plus d'une raison à invoquer. Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à l'abandon du traitement par PAL-TIZANIDINE lors des essais cliniques contrôlés étaient l'asthénie (faiblesse, fatigue et/ou lassitude) (3 %), somnolence (3 %), sécheresse de la bouche (3 %), accroissement du tonus ou de la spasticité (2 %) et étourdissements (2 %).

Effets indésirables les plus fréquemment observés en association avec la prise de tizanidine

Dans des études cliniques de doses multiples contrôlées par placebo et menées auprès de 264 patients souffrant de spasticité, les effets indésirables les plus fréquents étaient la sécheresse buccale, la somnolence/sédation, l'asthénie (faiblesse, fatigue et/ou lassitude) et les étourdissements. Les trois quarts des patients ont qualifié les effets indésirables de légers ou modérés tandis qu'un quart d'entre eux les ont jugés graves. Ces effets semblaient liés à la dose.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets signalés traduisent l'expérience acquise dans les conditions rigoureuses des études cliniques effectuées chez une population de patients sélectionnés suivant des critères très stricts. Dans la pratique clinique réelle ou dans d'autres études cliniques, ces estimations de la fréquence des effets indésirables peuvent ne pas s'appliquer car les conditions d'utilisation, les méthodes d'enregistrement des effets et les types de patients traités peuvent être différents. Le Tableau 1 énumère les signes et les symptômes liés au traitement qui ont été rapportés par plus de 2 % des

patients lors de trois études cliniques de doses multiples contrôlées par placebo auprès de patients traités par PAL-TIZANIDINE, et au cours desquelles la fréquence des effets indésirables dans le groupe PAL-TIZANIDINE était au moins équivalente à celle du groupe placebo. Ces événements ne sont pas nécessairement liés au traitement à l'aide de PAL-TIZANIDINE. Aux fins de comparaison, la fréquence correspondante de l'événement (par tranche de 100 patients) parmi les patients recevant le placebo a également été indiqué.

Tableau 1 - Études de doses multiples contrôlées par placebo – Effets indésirables fréquents (> 2 %) rapportés pour lesquels la fréquence est plus élevée dans le groupe PAL-TIZANIDINE que dans le groupe placebo

	PAL-TIZANIDINE® n= 264 (%)	placebo n= 261 (%)
Sécheresse buccale	49	10
Somnolence	48	10
Asthénie*	41	16
Étourdissements	16	4
Infection des voies urinaires	10	7
Infection	6	5
Constipation	4	1
Anomalies des tests hépatiques	3	<1
Vomissements	3	0
Troubles d'élocution	3	0
Amblyopie	3	<1
Fréquence urinaire	3	2
Syndrome pseudo-grippal	3	2
Élévation des SGPT/SGOT	3	<1
Dyskinésie	3	0
Nervosité	3	<1
Pharyngite	3	1
Rhinite	3	2

* faiblesse, fatigue et/ou lassitude

Dans une étude sur une dose unique, contrôlée par placebo et menée auprès de 142 patients souffrant de spasticité, on a demandé aux sujets s'ils avaient éprouvé l'un des quatre effets indésirables les plus communs soit sécheresse buccale, somnolence, asthénie (faiblesse, fatigue et/ou lassitude) et étourdissements. En outre, des cas d'hypotension et de bradycardie ont été observés. La survenue de ces effets indésirables est résumée au tableau 2. De façon générale, les autres effets indésirables ont été signalés chez 2 % ou moins des patients.

Tableau 2 - Étude sur une dose unique à contrôle placebo – Effets indésirables communément rapportés

	Placebo N = 48	PAL-TIZANIDINE 8 mg N = 45	PAL-TIZANIDINE 16 mg N = 49
Événement	%	%	%
Somnolence	31	78	92
Sécheresse buccale	35	76	88
Asthénie*	40	67	78
Étourdissements	4	22	45
Hypotension	0	16	33
Bradycardie	0	2	10

* faiblesse, fatigue et/ou lassitude

Autres effets indésirables observés durant l'évaluation de la tizanidine

PAL-TIZANIDINE a été administré à 1187 patients prenant part à d'autres études cliniques pour lesquelles les renseignements relatifs aux effets indésirables étaient disponibles. Les conditions de même que la durée d'exposition variaient considérablement, incluant (avec chevauchement des catégories) des études ouvertes et à double insu, des études avec et sans contrôle, des études sur des patients en clinique externe ou hospitalisés ainsi que des études de détermination de la dose. Les réactions adverses associées à cette exposition au médicament ont été consignées par les chercheurs selon une terminologie de leur choix. En conséquence, il est impossible de fournir une estimation significative de la proportion de patients qui ont éprouvé des effets indésirables sans d'abord regrouper les types similaires d'effets indésirables en un plus petit nombre de catégories standard.

Dans les énumérations qui suivent, les effets indésirables rapportés ont été classés selon une terminologie basée sur la nomenclature COSTART. Les fréquences présentées représentent par conséquent la proportion des 1187 patients exposés à PAL-TIZANIDINE qui ont éprouvé un effet du type cité à au moins une occasion alors qu'ils recevaient de la tizanidine. Tous les effets indésirables ont été inclus à l'exception de ceux qui figuraient déjà au Tableau 1. Dans les cas où le terme de la nomenclature COSTART était vague au point de ne donner aucune information supplémentaire, ce terme était remplacé par un autre plus informatif. Il importe de souligner que, bien que les effets rapportés soient survenus au cours d'un traitement à l'aide de PAL-TIZANIDINE, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce médicament.

Les effets étaient de plus classés suivants les différents systèmes du corps humain et énumérés par ordre décroissant de fréquence d'après les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont ceux qui surviennent à au moins une occasion chez au moins 1 patient sur 100 (n'incluant que ceux qui ne figurent pas déjà dans la liste des résultats des études contrôlées par placebo); les effets peu fréquents sont ceux qui sont survenus chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000.

Organisme entier : *Fréquents* : fièvre; *Peu fréquents* : réaction allergique, moniliase, sensation de malaise, abcès, douleur au cou, septicémie, cellulite, mort, surdose; *Rares* : carcinome, anomalie congénitale, tentative de suicide.

Système cardio-vasculaire : *Peu fréquents* : vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope, migraine, arythmie; *Rares* : angor, coronaropathie, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, phlébite, embolie pulmonaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire.

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

Système hématologique et lymphatique : *Peu fréquents* : ecchymose, hypercholestérolémie, anémie, hyperlipémie, leucopénie, leucocytose, septicémie; *Rares* : pétéchies, purpura, thrombocythémie, thrombocytopenie.

Métabolisme et nutrition : *Peu fréquents* : œdème, hypothyroïdisme, perte pondérale; *Rares* : insuffisance corticosurrénale, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypoprotéïnémie, acidose respiratoire.

Système musculo-squelettique : *Fréquents* : myasthénie, dorsalgie; *Peu fréquents* : fracture pathologique, arthralgie, arthrite, bursite.

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

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

Peau et phanères : *Fréquents* : éruption cutanée, transpiration, ulcère cutané; *Peu fréquents* : prurit, peau sèche, acné, alopecie, urticaire; *Rares* : érythrodermie, herpès, zona, cancer de la peau.

Sens : *Peu fréquents* : douleur auriculaire, tintements d'oreilles, surdité, glaucome, conjonctivite, douleur oculaire, névrite optique, otite moyenne, hémorragie rétinienne, perturbation du champ visuel; *Rares* : iritis, kératite, atrophie optique

Appareil génito-urinaire : *Peu fréquents* : envie impérieuse, cystite, ménorragie, pyélonéphrite, rétention urinaire, lithiase rénale, fibromes utérins hypertrophiés, moniliase vaginale, vaginite; *Rares* : albuminurie, glycosurie, hématurie, métrorragie.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Le Tableau 3 comprend les effets indésirables jugés significatifs sur le plan médical et/ou à risque mortel. Il s'agit d'effets associés à l'emploi de PAL-TIZANIDINE ou pour lesquels un lien possible avec PAL-TIZANIDINE n'a pu être absolument écarté.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés volontairement après la commercialisation de PAL-TIZANIDINE				
Effet indésirable	Fréquence			
	≥1 %	<1% et ≥0.1 %	<0.1% et ≥0.01 %	<0.01 %
Troubles sanguins et lymphatiques				
Agranulocytose				X
Coagulation intravasculaire disséminée				X
Troubles cardiaques				
Tachycardie				X
Œdème pulmonaire				X
Arrêt cardiaque				X
Torsades de pointes				X
Arrêt cardiorespiratoire				X
Fibrillation ventriculaire				X
Troubles d'ordre général / touchant le site d'administration				
Pyrexie				X
Désordres hépatobiliaires				
Fonction hépatique anormale				X
Hépatite				X
Désordre hépatique				X
Ictère				X
Insuffisance hépatique				X
Nécrose hépatique				X
Hépatite fulminante				X
Fibrose hépatique				X
Cirrhose hépatique				X
Troubles immunitaires				
Choc anaphylactique				X
Anomalies des résultats d'épreuves				
Allongement de l'intervalle Q-T à l'ECG				X
Troubles locomoteurs et troubles des tissus conjonctifs				
Rhabdomyolyse				X
Trouble du système nerveux				
Perte de conscience				X
Accident vasculaire cérébral				X
Infarctus cérébral				X
Troubles psychiatriques				
Confusion				X
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale aiguë				X
Insuffisance rénale				X
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée				X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Érythème multiforme				X
Troubles vasculaires				
Choc				X
Collapsus circulatoire				X

Lors de la surveillance post-commercialisation, des nausées ont aussi été rapportées à une fréquence de $<0.1\%$ et $\geq 0.01\%$.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses sérieuses

- **Agents inhibant modérément ou fortement l'isoenzyme CYP1A2, comme la fluvoxamine et la ciprofloxacine (voir la section CONTRE-INDICATIONS).**

Aperçu :

Des études *in vitro* sur les isoenzymes du cytochrome P450 faisant appel à des microsomes de foie humain indiquent que ni la tizanidine ni ses principaux métabolites ne risquent d'affecter le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. Des interactions ont été signalées entre la tizanidine et des inhibiteurs de la CYP1A2, entre autres les contraceptifs oraux, la fluvoxamine et les fluoroquinolones.

Acétaminophène :

PAL-TIZANIDINE a retardé le T_{max} de l'acétaminophène de 16 minutes. Par ailleurs, l'acétaminophène n'a pas affecté la pharmacocinétique de PAL-TIZANIDINE.

Alcool :

L'alcool a augmenté l'ASC de PAL-TIZANIDINE d'approximativement 20 % tout en augmentant sa C_{max} d'environ 15 %. Ces effets s'accompagnaient d'une augmentation des effets indésirables de PAL-TIZANIDINE. PAL-TIZANIDINE et l'alcool ont des effets déprimeurs additifs sur le SNC.

Contraceptifs oraux :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée dans le but d'analyser l'interaction entre les contraceptifs oraux et PAL-TIZANIDINE. Cependant, une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques générales suivant l'administration d'une ou de plusieurs doses de 4 mg de PAL-TIZANIDINE a révélé que les femmes qui prennent des contraceptifs oraux en concomitance avec de la tizanidine accusent une clairance deux fois moins élevée que celles qui n'en prennent pas.

Antihypertenseurs :

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, PAL-TIZANIDINE a été administré en concomitance à des antihypertenseurs chez 30 patients. L'ajout de PAL-TIZANIDINE au traitement antihypertensif s'est traduit par une augmentation de 20 à 30 % de la fréquence de réduction cliniquement significative de la pression sanguine systolique ou diastolique par comparaison à l'association d'un placebo et d'un antihypertenseur ($n = 36$) et à la monothérapie par PAL-TIZANIDINE ($n = 226$).

L'administration concomitante d'un antihypertenseur et de PAL-TIZANIDINE s'est également traduite par une augmentation des rapports d'hypotension orthostatique. Il faut songer à recourir

à des doses initiales plus faibles et à faire preuve de prudence dans l'ajustement posologique lorsque PAL-TIZANIDINE est administré à des patients recevant un antihypertenseur ou si un antihypertenseur doit être ajouté au schéma thérapeutique de patients déjà sous PAL-TIZANIDINE.

Fluvoxamine et autres inhibiteurs de la CYP1A2 :

PAL-TIZANIDINE ne doit pas être administré en concomitance avec des agents inhibant modérément ou fortement l'isoenzyme CYP1A2, comme la fluvoxamine et la ciprofloxacine (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). Lors d'études cliniques, l'administration concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un puissant inhibiteur de la CYP1A2, a fait augmenter l'ASC de la tizanidine de 33 fois chez 10 hommes en bonne santé. L'administration concomitante de tizanidine et de ciprofloxacine, un autre inhibiteur de la CYP1A2, a fait augmenter l'ASC de la tizanidine de 10 fois chez 10 hommes en bonne santé. Dans les deux cas, cette interaction s'est traduite par une hypotension cliniquement significative s'accompagnant de somnolence, d'étourdissements et d'une baisse de la performance psychomotrice. L'administration concomitante de tizanidine et d'autres inhibiteurs de la CYP1A2, comme les antiarrhythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, d'autres fluoroquinolones (norfloxacine, moxifloxacine), des contraceptifs oraux et la ticlopidine doit être évitée ou effectuée avec prudence (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la CYP1A2**).

Médicament allongeant l'intervalle Q-T :

Lors d'études de toxicité chronique menées sur des chiens, on a observé de la bradycardie et un allongement de l'intervalle Q-T à des doses équivalant (en mg/m²) à la dose maximale recommandée chez l'être humain. L'évaluation de l'ECG n'a pas été effectuée lors des études cliniques comparatives. Après la commercialisation du produit, certains patients traités par PAL-TIZANIDINE ont présenté un allongement de l'intervalle Q-T. On a également signalé quelques cas de torsades de pointes, dont aucun ne s'est révélé mortel. **La prudence s'impose lorsque PAL-TIZANIDINE est prescrit en même temps que des médicaments qui allongent l'intervalle Q-T.**

Interactions médicament-aliment

Lorsque la tizanidine est prise avec des aliments, la C_{max}, l'absorption et le délai d'atteinte de la concentration maximale sont augmentés (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez le patient qui prend son médicament tantôt à jeun, tantôt en mangeant, ces variations pharmacocinétiques peuvent avoir des conséquences cliniquement significatives : la fréquence des effets indésirables peut être modifiée, et le début d'action peut être plus précoce ou plus tardif, selon le cas (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Lorsque la tizanidine est prise avec des aliments, la C_{max} , l'absorption et le délai d'atteinte de la concentration maximale sont augmentés (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez le patient qui prend son médicament tantôt à jeun, tantôt en mangeant, ces variations pharmacocinétiques peuvent avoir des conséquences cliniquement significatives : la fréquence des effets indésirables peut être modifiée, et le début d'action peut être plus précoce ou plus tardif, selon le cas. Ainsi, le patient doit être avisé de toujours prendre la tizanidine de la même manière, que ce soit avec ou sans aliments (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
- S'il faut cesser le traitement, particulièrement chez un patient prenant de fortes doses depuis longtemps, la dose doit être diminuée graduellement pour réduire au minimum les symptômes de sevrage ainsi que le risque d'hypertension, de tachycardie et d'hypertonie de rebond.

Posologie recommandée et modification posologique

Une seule dose de 8 mg de PAL-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine, norme-maison) administrée par voie orale réduit le tonus musculaire pendant plusieurs heures chez les patients souffrant de spasticité. L'effet maximal est atteint en une à deux heures et se dissipe entre trois et six heures. La posologie de PAL-TIZANIDINE doit être ajustée de façon que l'effet maximal coïncide avec les activités pour lesquelles le soulagement de la spasticité est le plus souhaitable. Les effets sont dose-dépendants.

L'administration de doses uniques inférieures à 8 mg ne s'est pas révélée efficace dans le cadre des études cliniques. Cependant, compte tenu de la nature dose-dépendante des effets indésirables communs de PAL-TIZANIDINE, il est prudent d'instaurer le traitement à l'aide de doses orales uniques de 2 mg, en coupant un comprimé de 4 mg en deux, et d'augmenter ensuite graduellement la dose (par paliers de 2 mg à 4 mg) jusqu'à l'obtention de l'effet optimal recherché (c'est-à-dire la réduction du tonus musculaire à une dose bien tolérée).

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

Les données dont on dispose sur l'administration de doses uniques supérieures à 8 mg ainsi que sur des doses quotidiennes de plus de 24 mg sont limitées. Il n'existe pratiquement aucune donnée sur l'administration répétée de doses uniques diurnes de plus de 12 mg ou de doses quotidiennes totales de plus de 36 mg (voir **Mises en garde et Précautions**).

SURDOSAGE

Des cas de surdosage par la tizanidine, volontaires pour la plupart, ont été signalés après la commercialisation du produit. Environ le quart d'entre eux se sont révélés mortels et parmi ces derniers, au moins la moitié des patients avaient également pris d'autres déprimeurs du SNC. La majorité des cas se sont caractérisés par une diminution de la conscience (sommolence, stupeur

ou coma), de la fonction cardiovasculaire (bradycardie, hypotension) et de la fonction respiratoire (dépression ou insuffisance respiratoire).

Advenant un surdosage, il faut administrer les procédures élémentaires visant à libérer les voies aériennes, et instituer des mesures de surveillance étroite des appareils cardio-vasculaire et respiratoire. Pour connaître les directives les plus récentes sur la prise en charge d'un surdosage, veuillez vous adresser à un centre anti-poison.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La tizanidine est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques qui atténue vraisemblablement la spasticité en accroissant l'inhibition présynaptique des neurones moteurs. Chez les modèles animaux, la tizanidine n'a pas d'effet direct sur les fibres musculaires squelettiques et sur la jonction neuro-musculaire, ni d'effet important sur les réflexes spinaux monosynaptiques. Les effets de la tizanidine se manifestent surtout au niveau des voies polysynaptiques. Ensemble, ces actions réduiraient la facilitation présynaptique.

La structure chimique imidazoline de la tizanidine s'apparente à celle de l'anti-hypertenseur nommé clonidine ainsi qu'à celle d'autres agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques. Les études pharmacologiques effectuées chez l'animal montrent des similarités entre les deux composés, bien que la tizanidine se soit révélée posséder de un dixième à un cinquantième du pouvoir hypotenseur de la clonidine.

Pharmacocinétique

Absorption :

Après administration orale, la tizanidine est presque totalement absorbée; sa demi-vie est d'environ 2 heures. Les concentrations plasmatiques maximales de la tizanidine sont atteintes en approximativement 1 heure. L'ingestion d'aliments augmente la C_{max} moyenne d'environ 30% et augmente le temps médian requis pour atteindre la concentration maximale d'approximativement 25 minutes, de 1 heure à 1 heure et 25 minutes. Les aliments augmentent également l'absorption de la tizanidine d'à peu près 30 %. La tizanidine possède une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 1 mg à 20 mg.

Distribution :

La tizanidine est largement distribuée dans l'organisme; son volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 2,4 L/kg après administration intraveineuse chez des volontaires adultes en bonne santé. La tizanidine se lie aux protéines plasmatiques dans une mesure d'environ 30 %, indépendamment des concentrations thérapeutiques.

Métabolisme :

La biodisponibilité absolue par voie orale de la tizanidine se situe à environ 40 % en raison d'un important métabolisme de premier passage hépatique; environ 95 % de la dose administrée est métabolisée. Les métabolites de la tizanidine seraient dépourvus d'activité pharmacologique;

leur demi-vie s'échelonne de 20 à 40 heures.

Excrétion :

Suivant l'administration par voie orale de doses simples et multiples de tizanidine marquée au C¹⁴, on a décelé en moyenne 60 % et 20 % de la radioactivité totale dans l'urine et les fèces, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Effets de l'âge : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée en vue de déterminer les effets de l'âge sur le médicament. Une comparaison croisée des données pharmacocinétiques, suivant l'administration d'une dose unique de 6 mg de PAL-TIZANIDINE[®] (chlorhydrate de tizanidine), a révélé que les sujets plus jeunes éliminaient le médicament quatre fois plus rapidement que les sujets plus âgés. PAL-TIZANIDINE n'a pas été évalué chez les enfants (voir **Mises en garde et Précautions**).

Atteinte hépatique : aucune étude n'a été effectuée en vue d'établir l'existence de différences pharmacocinétiques liées à une atteinte hépatique (voir **Mises en garde et Précautions**).

Atteinte rénale : La clairance de PAL-TIZANIDINE est réduite de plus de 50 % chez les patients âgés qui présentent une atteinte rénale (clairance de la créatinine < 25 mL/min) par comparaison aux sujets âgés en santé; cela pourrait se traduire par une prolongation de l'effet clinique du médicament. La prudence est donc de rigueur dans l'administration de PAL-TIZANIDINE en présence d'atteinte rénale (voir **Mises en garde et Précautions**).

Effets du sexe : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée en vue d'évaluer les effets du sexe des sujets sur le médicament. Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques recueillies suivant l'administration d'une ou de plusieurs doses de 4 mg de PAL-TIZANIDINE a cependant révélé que le sexe des patients était sans incidence sur les propriétés pharmacocinétiques de PAL-TIZANIDINE.

Effets de la race : Les différences pharmacocinétiques en fonction de la race n'ont pas été étudiées.

Interactions médicamenteuses – Contraceptifs oraux : Aucune étude n'a été faite dans le but spécifique d'examiner les interactions éventuelles des contraceptifs oraux avec PAL-TIZANIDINE. Toutefois, une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques obtenues auprès de la population générale suivant la prise d'une ou de plusieurs doses de 4 mg de PAL-TIZANIDINE a montré que les femmes qui prenaient des contraceptifs oraux en concomitance avec le médicament présentaient une clairance 50 % moindre du médicament par comparaison aux femmes qui ne prenaient pas de contraceptifs oraux (voir **Mises en garde et Précautions**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit doit être conservé entre 15 et 30 °C (58 et 86 °F) et délivré dans des contenants de sécurité inviolables par les enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de PAL-TIZANIDINE destinés à la voie orale renferment 4 mg de tizanidine sous forme de chlorhydrate de tizanidine.

Le PAL-TIZANIDINE 4mg est un comprimé rainuré d'un côté et gravé A594 de l'autre côté. Ces comprimés blancs sont disponibles dans des flacons de 150 comprimés.

Les comprimés de PAL-TIZANIDINE[®] sont composés de l'ingrédient médicinal, le chlorhydrate de tizanidine (4.576 mg équivalent à 4 mg de tizanidine sous forme de base), et les ingrédients non-médicinaux, lactose anhydre, cellulose microcristalline, silice colloïdale et acide stéarique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tizanidine (USAN)

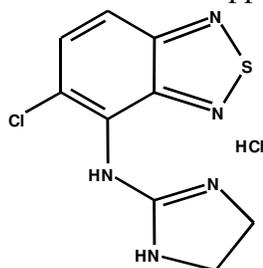
Nom chimique : chlorhydrate de 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-ylamino)-2,1,3, benzothiazole

Formule moléculaire et masse moléculaire :



La masse moléculaire est 290.2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Le chlorhydrate de tizanidine se présente sous forme de fine poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Elle est inodore ou ne dégage qu'une faible odeur caractéristique.
Solubilité :	Soluble dans l'eau et le méthanol à environ 5 %; sa solubilité dans l'eau diminue proportionnellement à l'augmentation du pH.
Valeur de pKa :	7,35 déterminé par titrage potentiométrique
pH :	4,3 à 5,3
Coefficient de partage :	3,6 :1
Point de fusion :	288 à 290 °C

ESSAIS CLINIQUES

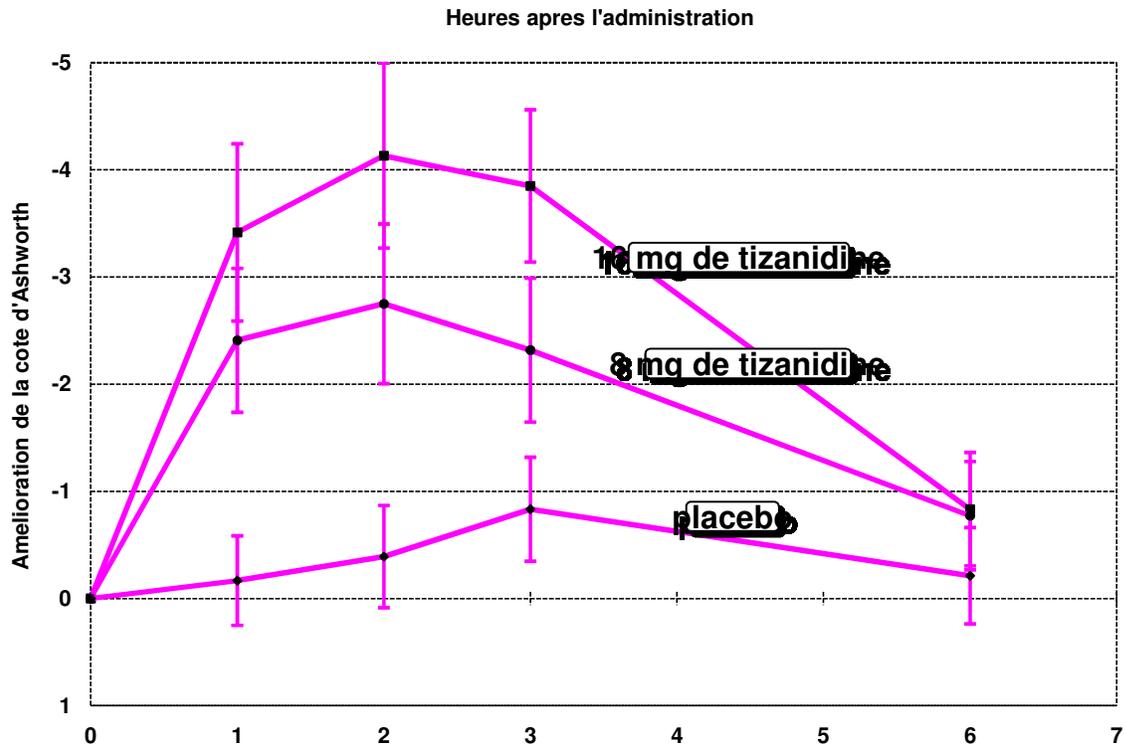
La capacité de PAL-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine, norme-maison) à réduire l'accroissement du tonus musculaire associé à la spasticité a été démontrée dans deux études adéquatement conçues et bien contrôlées chez des patients atteints de sclérose en plaques ou de lésions médullaires.

Dans l'une de ces études, des patients atteints de sclérose en plaques ont été répartis au hasard pour recevoir par administration orale une dose unique de médicament ou un placebo⁴. Les patients et les évaluateurs ignoraient ce que le patient recevait et tout a été mis en œuvre pour minimiser la possibilité que les évaluateurs puissent le deviner (p. ex. ils ne prodiguaient pas de soins directs aux patients et il leur était interdit de poser des questions sur les effets indésirables). Au total, 140 patients ont reçu soit un placebo, ou 8 mg de PAL-TIZANIDINE ou encore 16 mg de PAL-TIZANIDINE.

La réponse a été évaluée au moyen d'un examen physique; le tonus musculaire a été coté sur une échelle à 5 points (échelle d'Ashworth), une cote de 0 correspondant à un tonus musculaire normal. Une cote de 1 indiquait une légère résistance spasmodique alors qu'une cote de 2 indiquait une plus forte résistance musculaire. Une cote de 3 a été utilisée pour décrire une forte augmentation du tonus rendant les mouvements passifs difficiles. Un muscle immobilisé par la spasticité recevait une cote de 4. Le nombre de spasmes a également été noté.

Des évaluations ont été effectuées 1, 2, 3 et 6 heures après le traitement. Une diminution statistiquement significative de la cote d'Ashworth a été observée 1, 2 et 3 heures après le traitement chez les patients recevant PAL-TIZANIDINE comparativement au placebo. La Figure 1, ci-dessous, montre une comparaison du changement moyen de tonus par rapport à la valeur initiale à l'aide de l'échelle d'Ashworth. La plus importante diminution de tonus musculaire s'est produite de 1 à 2 heures après le traitement. Au bout de 6 heures, le tonus musculaire dans les groupes recevant 8 ou 16 mg de tizanidine ne pouvait être distingué du tonus des patients recevant un placebo. Chez un patient donné, l'amélioration du tonus était en corrélation avec la concentration plasmatique du médicament. Ces concentrations étaient variables d'un patient à l'autre à une dose donnée. Bien que la dose de 16 mg ait produit un effet plus important, les effets indésirables, y compris l'hypotension, étaient plus fréquents et plus graves que dans le groupe recevant la dose de 8 mg. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes pour ce qui est du nombre de spasmes.

FIGURE 1. Étude de l'effet d'une dose unique — Changement moyen de tonus musculaire par rapport à la valeur initiale selon les mesures à l'échelle d'Ashworth \pm intervalle de confiance de 95 %. (Une cote d'Ashworth négative indique une amélioration du tonus musculaire par rapport à la valeur de départ.)



Dans une étude à doses multiples, 118 patients souffrant de spasticité consécutive à une lésion médullaire ont été répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant un placebo et l'autre, PAL-TIZANIDINE⁵. Des mesures semblables à celles de l'étude précédente ont été prises afin de préserver l'insu.

La dose a été augmentée graduellement pendant trois semaines jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à 36 mg par jour, administrés en trois doses inégales (c.-à-d. 10 mg le matin et l'après-midi puis 16 mg au coucher). Les patients ont ensuite reçu la dose maximale tolérée pendant quatre autres semaines (phase d'entretien). Pendant toute la phase d'entretien, le tonus musculaire a été évalué à l'aide de l'échelle d'Ashworth moins de 2,5 heures après l'administration du matin ou de l'après-midi, et le nombre de spasmes a été obtenu à partir d'un journal tenu par les patients.

Au point d'aboutissement (le moment fixé par le protocole pour l'évaluation des résultats), il y avait une réduction statistiquement significative du tonus musculaire et des spasmes dans le groupe recevant PAL-TIZANIDINE comparativement au placebo. La baisse du tonus musculaire n'était pas associée à une réduction de la force musculaire (résultat souhaitable) mais n'a pas non plus procuré aux patients traités par PAL-TIZANIDINE un avantage systématique lors de l'évaluation des activités de la vie quotidienne. Les Figures 2 et 3 ci-dessous montrent une comparaison des changements moyens de tonus par rapport aux valeurs de départ selon les mesures obtenues à l'échelle d'Ashworth ainsi que le changement moyen du nombre de spasmes diurnes selon le journal des patients.

FIGURE 2. Étude de l'effet de doses multiples — Changement moyen de tonus de 0,5 à 2,5 heures après l'administration selon les mesures à l'échelle d'Ashworth \pm intervalle de confiance de 95 % (Une cote d'Ashworth négative indique une amélioration du tonus musculaire par rapport à la valeur de départ.)

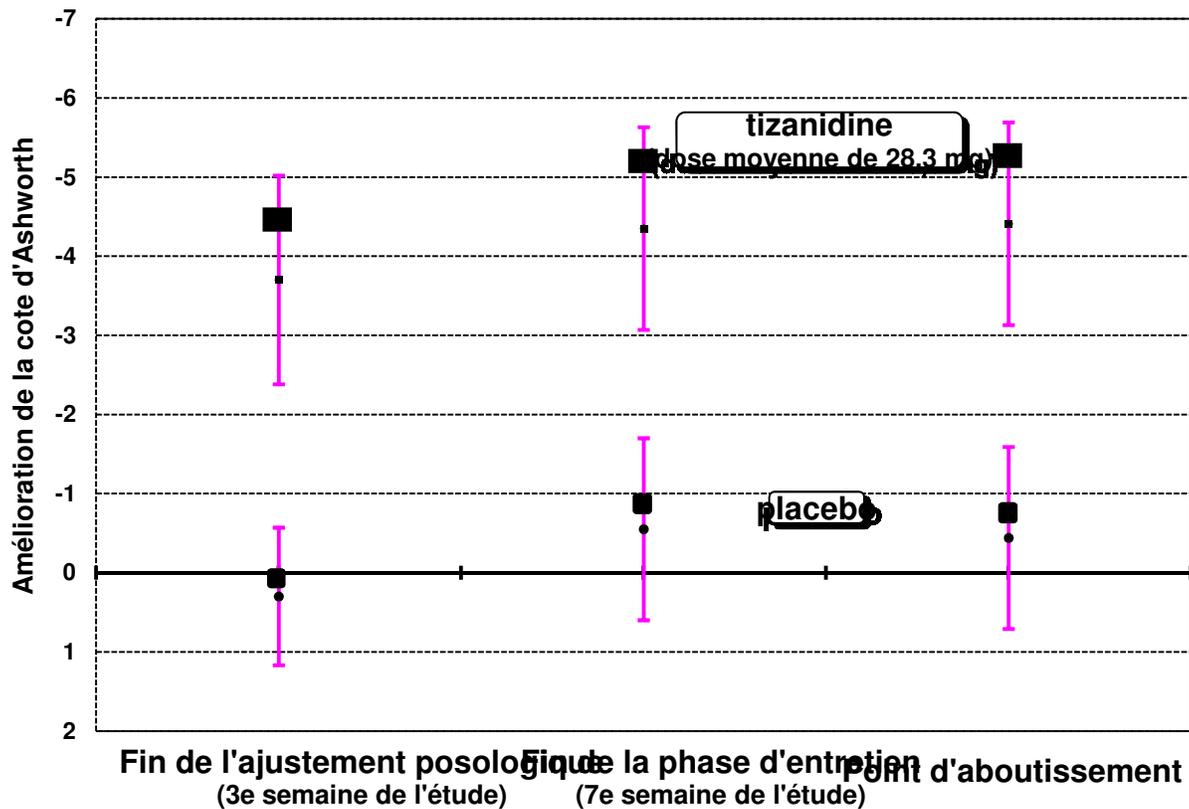
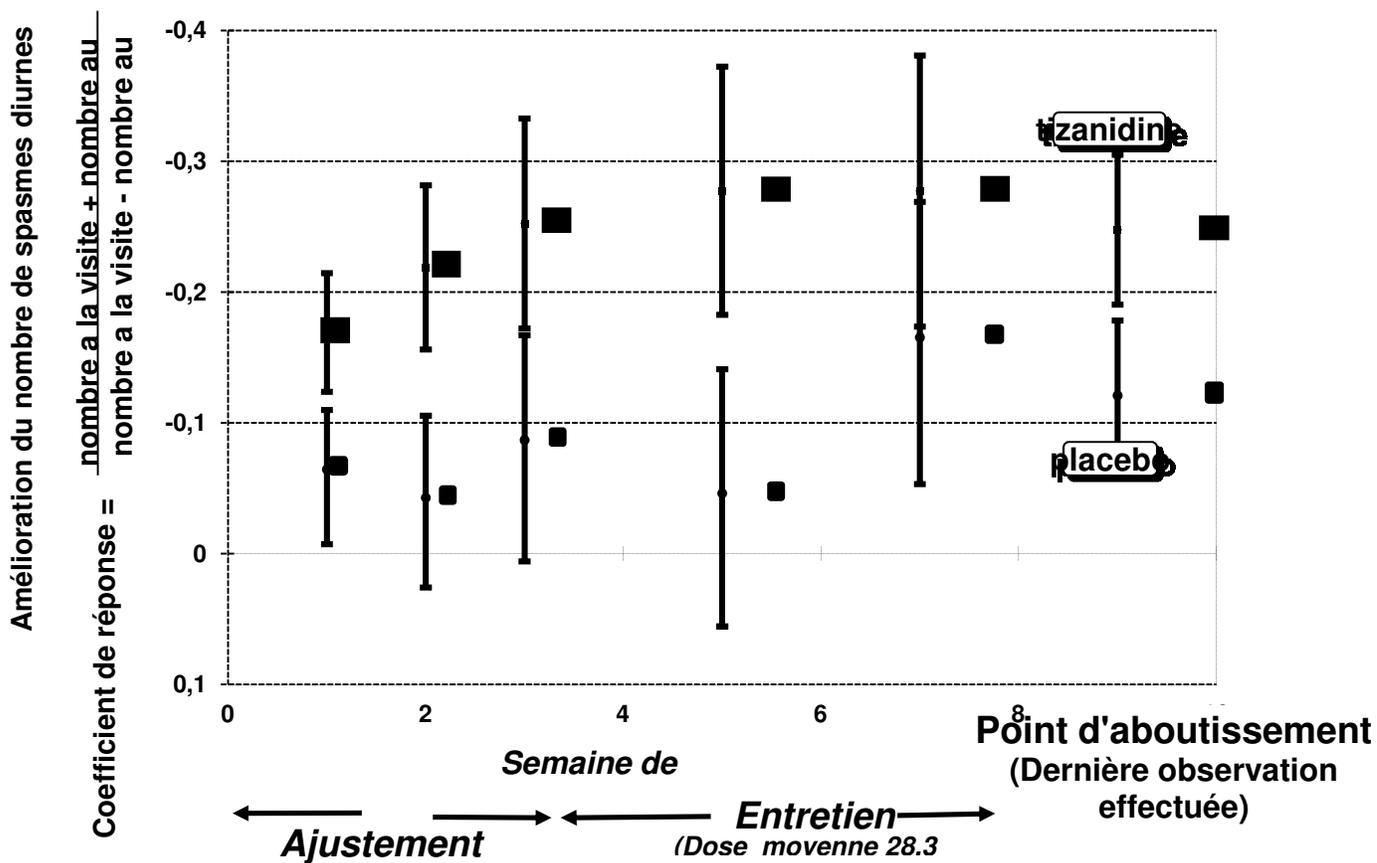


FIGURE 3. Étude de l'effet de doses multiples — Changement moyen du coefficient de réponse dérivé du nombre de spasmes diurnes ± intervalle de confiance de 95 % (Une réponse négative indique une amélioration du nombre de spasmes par rapport à la valeur de départ.)



Dans une deuxième étude de l'effet de doses multiples, 187 patients souffrant de spasticité associée à la sclérose en plaques ont été répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant un placebo et l'autre, PAL-TIZANIDINE⁶. La dose a été augmentée graduellement pendant trois semaines jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à 36 mg par jour administrés en trois doses égales. Les patients ont ensuite reçu la dose maximale tolérée pendant neuf autres semaines (phase d'entretien).

Pendant toute la phase d'entretien, le tonus musculaire a été évalué à l'aide de l'échelle d'Ashworth et l'efficacité globale a été évaluée par le patient et le chercheur.

Une diminution statistiquement significative du tonus musculaire a été observée chez les patients recevant PAL-TIZANIDINE comparativement au placebo à la dernière évaluation du tonus musculaire de la phase d'entretien (le moment fixé dans le protocole pour l'évaluation des résultats) et pendant toute la durée de la phase d'entretien. La baisse du tonus musculaire n'était pas associée à une diminution de la force musculaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans le cortex cérébral de veau, la tizanidine a montré une affinité sélective à l'égard des récepteurs α_2 -adrénergiques ($CI_{50} = 2,1$ nM) par rapport aux récepteurs α_1 -adrénergiques ($CI_{50} = 4,687$ nM). Dans les membranes de reins de rat, la tizanidine a présenté une affinité plus élevée pour les récepteurs de l'imidazoline ($K_i = 4$ nM) que pour les récepteurs α_2 -adrénergiques ($K_i = 91$ nM).

La spécificité de la tizanidine à l'égard des sous-types de récepteurs α_2 -adrénergiques a été examinée dans des tissus et des lignées cellulaires n'exprimant que l'un des trois sous-types de récepteurs, soit α_2A -, α_2B - ou α_2C -. Les valeurs K_i pour la tizanidine étaient de 65, 167 et 107 nM respectivement relativement aux récepteurs α_2A -, α_2B - ou α_2C -.

Aux concentrations allant de 3 nM à 1 μ M, la tizanidine a montré une activité α_2 -stimulante dans deux tissus musculaires lisses périphériques *in vitro*, le canal déférent de rat et l'iléon de cobaye. Il a été démontré que la tizanidine inhibait la réponse contractile à la stimulation électrique, un effet contré par la yohimbine, un antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques, mais non par la prazosine, un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques.

Contrairement au dantrolène, la tizanidine n'a montré que peu ou pas d'activité dans deux modèles servant à la démonstration d'effets directs sur le muscle (stimulation directe du nerf musculo-cutané de la jambe chez des chats anesthésiés au chloralose et d'une préparation *in vitro* de nerf phrénique de rat).

Cependant, la tizanidine s'est avérée active dans des modèles animaux pour la mise en évidence d'effets sur l'activité réflexe. Chez des lapins conscients, la tizanidine a inhibé le réflexe myotatique tonique du membre postérieur avec une puissance douze fois plus élevée que celle du diazépam et 16 fois plus élevée que celle du baclofène. L'effet inhibiteur de la tizanidine sur le

réflexe d'extension était à son maximum après cinq minutes et avait une demi-vie de 21 minutes. Une tolérance à cet effet n'était pas apparue après un traitement de 14 jours.

Le réflexe du muscle fléchisseur du rat a été utilisé comme modèle du réflexe polysynaptique. Chez des rats anesthésiés et non anesthésiés décérébrés intacts, la tizanidine a atténué la réponse électromyographique à une stimulation du réflexe du muscle fléchisseur, un effet qu'on pouvait prévenir par un prétraitement à la yohimbine, un antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques. Cependant, chez des rats ayant subi une spinalisation aiguë, on a observé que la tizanidine facilitait l'activité réflexe, un effet réversible en présence de la prazocine, antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, mais non de yohimbine, antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques.

La tizanidine s'est révélée active dans un modèle de rigidité provoquée par le dropéridol/fentanyl chez le rat. La tizanidine a été plus puissante à cet égard que le baclofène ou le diazépam (les valeurs de dose efficace 50 % pour la tizanidine, le diazépam et le baclofène étant de 0,5 mg/kg, de 4 mg/kg et de 5,2 mg/kg respectivement, par voie orale).

De même, la tizanidine, le baclofène et le diazépam se sont avérés efficaces pour abolir la rigidité observée dans un modèle de rigidité de décérébration chez des rats (valeurs de dose efficace 50 % de 0,5 mg/kg, de 1,3 mg/kg et de 3,8 mg/kg respectivement, par voie i.v.). Les deux principaux métabolites observés dans le sang et l'urine chez l'humain, soit les métabolites 3 et 4, étaient dépourvus d'activité pharmacologique dans ce modèle.

Une diminution de l'activité motrice, un trouble de la démarche et une ataxie ont été observés chez des souris et des rats ayant reçu de la tizanidine par voie orale à raison de 10 mg/kg et de 2,5 mg/kg respectivement. Ces doses étaient de 5 à 20 fois plus élevées que la dose efficace 50 % par voie orale pour l'inhibition de la rigidité musculaire provoquée par le dropéridol/fentanyl chez le rat (0,5 mg/kg).

Des effets sédatifs ont été observés chez des singes rhésus à des doses de 6 à 10 mg/kg par voie orale et chez des babouins, à des doses de 8 à 16 mg/kg par voie orale et une dose de 1 mg/kg par voie i.v.

Chez des rats normotendus, des doses de 0,3 mg/kg et de 1,0 mg/kg par voie orale ont été associées à une faible diminution de la tension artérielle (maximum de 12 %) suivie d'une hausse après une période de 1,5 à 7 heures (maximum de 12 %). À une dose de 3,0 mg/kg par voie orale, on a observé des diminutions statistiquement significatives de la tension artérielle générale et de la fréquence cardiaque (diminution de 13 % environ) qui se sont maintenues pendant 5 et 2 heures respectivement. Dans un modèle d'hypertension chez le rat, 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, l'administration de tizanidine par voie i.v. à raison de 0,03 mg/kg et 0,1 mg/kg a produit d'abord une réponse pressive transitoire puis une hypotension et une bradycardie soutenues. La phénoxybenzamine, un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques et α_2 -adrénergiques, a inhibé la réponse pressive initiale à la tizanidine chez

des rats anesthésiés. Par ailleurs, chez des chats anesthésiés, la tizanidine administrée à une dose cumulative de 0,7 mg/kg par voie i.v. a provoqué une diminution maximale de 35 % de la tension artérielle.

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

TOXICOLOGIE

De faibles élévations réversibles de la GPT(ALAT) ont été observées après l'administration par voie orale de tizanidine au cours d'études subchroniques (13 semaines) chez le rat et le chien ainsi que d'études de toxicité chronique (52 semaines) chez le chien. De légères altérations histopathologiques réversibles ont également été signalées à l'issue d'études subchroniques chez des rats et des chiens à des doses représentant respectivement environ 55 fois et 6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Pour cette comparaison et les autres, le poids de référence pour un humain de petite taille est de 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 Q-T. Sédation légère ou équilibre instable, vomissements et salivation ont également été observés à cette dose. La dose maximale sans effet toxique a été de 0,45 mg/kg dans cette étude.

Tératologie

Au cours d'études sur la reproduction chez des rats, aucun signe d'effet embryotoxique ou tératogène n'a été mis en évidence lorsque la tizanidine a été administrée par voie orale à des doses pouvant atteindre environ quatre fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Cependant, à des doses produisant des effets pharmacodynamiques exagérés chez le rat (de 5 à plus de 130 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), une augmentation de la durée de la grossesse, une hausse des taux de mortalité prénatale et périnatale et un retard du développement (diminution du poids fœtal, fréquence accrue de retard de croissance squelettique) ont été observés.

On a constaté que la tizanidine passait dans le lait des rates qui allaitaient, le rapport des concentrations dans le lait et dans le sang étant de 1,8:1. Chez de jeunes rates qui allaitaient, des épreuves sur la fonction du système nerveux central ont donné des résultats anormaux. De plus, plusieurs changements ont été relevés au niveau du développement des ratons qui pourraient être attribuables à la toxicité du médicament sur les mères ou encore à des effets directs sur la progéniture après ingestion du médicament dans le lait.

Des études sur la reproduction chez des lapins n'ont révélé aucune indication d'effet embryotoxique ou tératogène après l'administration de tizanidine à des doses supérieures à 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Mutagenèse

La tizanidine n'est ni mutagène ni clastogène dans les épreuves *in vitro* suivantes : épreuve de Ames, épreuve de mutation des gènes de mammifères et épreuve d'aberration chromosomique dans des cellules de hamster chinois.

Les épreuves suivantes ont également donné des résultats négatifs : épreuve du micronoyau sur moelle osseuse de souris, épreuve du micronoyau ainsi qu'épreuve cytogénétique sur moelle osseuse de hamster chinois, épreuve de mutagenicité dominante létale chez la souris et épreuve de synthèse d'ADN non programmée chez la souris.

Carcinogénèse

Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé dans deux études par exposition alimentaire chez des 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/m², équivaut à deux fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Le médicament a également été administré à des rats pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg, soit 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m². Aucune augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs n'a été observée chez l'une ou l'autre espèce.

Atteinte 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'humain en mg/m², ni chez des rates femelles à des doses de 3 mg/kg, soit environ la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²; une diminution de la fertilité a été observée chez des mâles recevant 30 mg/kg (8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²) et chez des femelles recevant 10 mg/kg (2,7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²). À ces doses, des effets sur le comportement maternel et des signes cliniques ont été observés, y compris une forte sédation, une perte de poids et une ataxie.

RÉFÉRENCES

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PAL-TIZANIDINE chlorhydrate de tizanidine, norme-maison

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PAL-TIZANIDINE (chlorhydrate de tizanidine, norme-maison) est un médicament utilisé pour réduire la spasticité qui peut être causée par des troubles médicaux tels qu'une lésion de la moelle épinière ou la sclérose en plaques.

Les effets de ce médicament :

Il semble que la tizanidine réduise la spasticité en diminuant l'activité des nerfs qui causent cette dernière. Il en résulte un effet global de relâchement musculaire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas PAL-TIZANIDINE :

- si vous êtes allergique à la tizanidine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de PAL-TIZANIDINE (voir ci-après). Si vous éprouvez une réaction allergique ou des effets indésirables graves ou inhabituels pendant votre traitement par PAL-TIZANIDINE, cessez de le prendre et consultez immédiatement votre médecin;
- si vous prenez actuellement de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine; ou
- si votre capacité à demeurer en position verticale et à garder l'équilibre lors de l'exécution de mouvements dépend de la spasticité.

L'ingrédient médicinal est :

chlorhydrate de tizanidine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Lactose anhydre.

Les autres ingrédients non médicinaux incluent : cellulose microcristalline, silice colloïdale et acide stéarique.

Les formes posologiques sont :

Comprimés de 4 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser PAL-TIZANIDINE si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique ou inhabituelle à PAL-TIZANIDINE® ou à toute autre substance, comme un aliment, un agent de conservation ou un colorant;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez une maladie du rein;
- vous faites de l'hypotension (*basse pression*);
- vous prenez actuellement des antihypertenseurs (médicaments réduisant la tension artérielle), des contraceptifs oraux (la « pilule »), de la fluvoxamine, de la ciprofloxacine ou de la phénytoïne.

Il est recommandé de ne pas conduire de véhicule ou de manœuvrer des machines si vous n'êtes pas certain de votre réaction à ce médicament, ou si vous éprouvez de la somnolence, des troubles de coordination ou un embrouillement de la vision.

Il est important d'aviser votre médecin ou votre pharmacien de la prise de toute autre substance, qu'il s'agisse d'un médicament prescrit par un médecin, d'un produit obtenu sans ordonnance ou d'une herbe médicinale. Pendant votre traitement par PAL-TIZANIDINE, n'amorcez la prise d'aucun autre médicament sans d'abord consulter votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas PAL-TIZANIDINE si vous prenez de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine.

L'alcool ainsi que d'autres dépresseurs du SNC (médicaments causant de la somnolence ou une diminution de la vigilance tels les antihistaminiques, les sédatifs, les tranquillisants, les somnifères, les analgésiques d'ordonnance, les narcotiques, les antiépileptiques, les relaxants musculaires et les anesthésiques) peuvent accroître la somnolence éprouvée avec PAL-TIZANIDINE.

D'autres médicaments pouvant interagir avec PAL-TIZANIDINE® incluent : l'acétaminophène, les contraceptifs oraux, les antihypertenseurs, les médicaments antiaritmiques (ex. amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine (pour réduire l'acidité gastrique), les antibiotiques de type fluoroquinolone (ex. norfloxacine, moxifloxacine), et la ticlopidine (pour prévenir la coagulation du sang).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez PAL-TIZANIDINE® selon les directives de votre médecin; n'en prenez pas plus, ni plus souvent. Au cours des premières semaines du traitement, il se peut que votre médecin modifie la dose pour répondre aux besoins de votre état particulier.

S'il vous faut cesser de prendre PAL-TIZANIDINE®, vous devez réduire la dose graduellement. Le cas échéant, assurez-vous de suivre les directives de votre médecin.

Les aliments peuvent modifier la façon dont PAL-TIZANIDINE® est absorbé par votre organisme. Il est donc important de toujours le prendre de la même manière. Par exemple, si vous avez l'habitude de prendre PAL-TIZANIDINE® lors d'un repas, continuez de le prendre avec des aliments; si vous le prenez habituellement à jeun, continuez de le prendre avant de manger.

Surdosage :

La majorité des cas de surdosage signalés après la commercialisation de la tizanidine se sont caractérisés par les manifestations suivantes : somnolence, léthargie prolongée ou très profonde où le patient ne pouvait être éveillé que brièvement au moyen d'une stimulation vigoureuse (stupeur) ou ne pouvait pas être éveillé (coma), fréquence cardiaque anormalement lente, baisse de la tension artérielle et difficulté à respirer.

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin ou rendez-vous à la salle des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous vous sentez bien.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Certains patients peuvent présenter les symptômes suivants pendant la prise de PAL-TIZANIDINE® : sécheresse de la bouche, somnolence, faiblesse, fatigue, hallucinations ou étourdissements.

PAL-TIZANIDINE® peut provoquer une baisse de la tension artérielle, laquelle s'accompagne parfois d'étourdissements, de vertiges ou de perte de conscience au moment de se lever subitement d'une position assise ou couchée. Le fait de se relever lentement peut contribuer à réduire ce risque.

De rares cas de lésions du foie ont été signalés chez des patients prenant PAL-TIZANIDINE®. Votre médecin voudra peut-être procéder régulièrement à des épreuves de la fonction hépatique (ALAT/SGPT et ASAT/SGOT) pendant votre traitement par PAL-TIZANIDINE®.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hallucinations		T	
	Hypotension (étourdissements, vertiges ou faiblesse)		T	
Peu fréquent	Atteinte du foie (les symptômes comprennent des nausées, des vomissements et une perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, d'un jaunissement de la peau ou des yeux et d'une coloration foncée de l'urine)		T*	
	Réactions allergiques (rougeurs ou bosses sur la peau, éruption cutanée, urticaire, enflure, difficulté à respirer)			T*
	Destruction des cellules musculaires [les symptômes comprennent la couleur anormale de l'urine (foncée, rouge ou couleur cola), tendreté du muscle, faiblesse du ou des muscles affectés, faiblesse généralisée ou rigidité ou douleur du muscle]		T	

* Si vous croyez éprouver l'un de ces effets indésirables, consultez votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PAL-TIZANIDINE®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES

SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veuillez lire le présent feuillet avant de commencer votre traitement par PAL-TIZANIDINE®. Il pourrait répondre à certaines de vos questions et vous aider à comprendre comment prendre PAL-TIZANIDINE® pour en tirer le meilleur parti. Cependant, il ne contient pas toutes les données sur PAL-TIZANIDINE® et ne peut remplacer les directives de votre médecin. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils sur PAL-TIZANIDINE®, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Laboratoires Paladin inc. a rédigé ce dépliant.
6111 Royalmount Avenue
Montréal (Québec) H4P 2T4
1-800-550-6060

Dernière révision : 18 juin 2013