

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sirdalud 4 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 4 mg de tizanidine (4,576 mg sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 110 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la spasticité d'origine neurologique, comme dans la sclérose en plaques, la myélopathie chronique, la sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot), les accidents vasculaires cérébraux et la paralysie cérébrale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sirdalud possède une marge thérapeutique étroite, ainsi qu'une forte variabilité entre patients en ce qui concerne les concentrations plasmatiques de tizanidine, il est donc important d'ajuster la dose en fonction des besoins du patient.

Une posologie initiale faible, de 2 mg trois fois par jour, permet de réduire au maximum le risque de survenue d'effets indésirables. La dose doit être augmentée avec prudence, en fonction des besoins de chaque patient.

La posologie doit être ajustée au cas par cas, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La dose quotidienne initiale ne doit pas dépasser 6 mg, administrée en 3 prises séparées. La dose quotidienne pourra être augmentée progressivement de 2 à 4 mg tous les 3 jours à une semaine. La réponse thérapeutique optimale est obtenue avec une dose quotidienne comprise entre 12 et 24 mg, administrée en 3 à 4 prises séparées.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 36 mg.

Patients pédiatriques

L'expérience chez les patients âgés de moins de 18 ans étant limitée, l'utilisation de Sirdalud chez ces patients n'est pas recommandée.

Utilisation chez les personnes âgées

L'expérience relative à l'utilisation de Sirdalud chez les personnes âgées est limitée. Il est donc recommandé de débiter le traitement à la posologie la plus faible et de l'augmenter ensuite par petites augmentations régulières en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

Patients insuffisants rénaux

Il est recommandé de débiter le traitement à une dose de 2 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <25 ml/min). La dose doit être augmentée par petites augmentations régulières en fonction de la tolérance et de l'efficacité. S'il est nécessaire d'améliorer l'efficacité, il est recommandé de commencer par augmenter la dose prise une fois par jour avant d'augmenter la fréquence des prises (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Patients insuffisants hépatiques

L'utilisation de Sirdalud est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Bien que Sirdalud soit largement métabolisé dans le foie, les données sont limitées pour cette population (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Son utilisation a été associée à des anomalies du bilan hépatique qui sont réversibles (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables). Sirdalud doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et tout traitement doit être instauré à la posologie la plus faible. La dose doit ensuite être augmentée avec prudence et en fonction de la tolérance du patient.

Interruption du traitement

S'il est nécessaire d'interrompre le traitement par Sirdalud, la dose doit être diminuée progressivement, en particulier chez les patients ayant reçu des doses élevées pendant une période prolongée, de façon à réduire au maximum le risque de survenue d'une hypertension et d'une tachycardie « de rebond » (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mode d'administration

Prendre les comprimés avec un peu d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la tizanidine ou à l'un des autres composants du médicament.

Insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation concomitante de tizanidine et de fluvoxamine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5 « Interactions »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des précautions doivent être prises lorsque Sirdalud est administré en association avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Inhibiteurs de CYP

L'utilisation concomitante de tizanidine avec des inhibiteurs du CYP1A2 n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Hypotension

Une hypotension peut survenir au cours du traitement par tizanidine (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) et également à cause des interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs du CYP1A2 et/ou des antihypertenseurs (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes

d'interactions). De graves signes d'hypotension, tels qu'une perte de connaissance et un collapsus circulatoire, ont également été observés.

Syndrome de sevrage

Une hypertension et une tachycardie de rebond ont été observées après l'interruption brutale de la tizanidine, après son utilisation prolongée et/ou son utilisation à des doses quotidiennes élevées et/ou après son utilisation avec des antihypertenseurs. Dans les cas extrêmes, l'hypertension de rebond peut entraîner un accident vasculaire cérébral. La tizanidine ne doit pas être interrompue brutalement, mais être diminuée progressivement (voir rubriques 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 4.8 Effets indésirables).

Insuffisance hépatique

Etant donné qu'une insuffisance hépatique a été associée à la tizanidine (bien que rarement à des doses quotidiennes inférieures à 12 mg), il est recommandé de réaliser un bilan hépatique une fois par mois au cours des quatre premiers mois de traitement chez les patients prenant une dose supérieure ou égale à 12 mg, ainsi que chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'une insuffisance hépatique, tels que des nausées, une anorexie ou une fatigue inexplicables. Le traitement par Sirdalud doit être interrompu si les taux sériques d'ALAT et d'ASAT sont plus de trois fois supérieurs à la limite supérieure de la normale pendant une période prolongée.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <25 ml/min), on a observé que les taux plasmatiques moyens maximums étaient deux fois plus élevés que chez des volontaires normaux et que la demi-vie d'élimination était prolongée jusqu'à environ 14 heures, ce qui s'est traduit par des valeurs de l'ASC beaucoup plus élevées (environ 6 fois plus élevée en moyenne) ; il faut donc faire preuve de prudence lors de l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, notamment choc anaphylactique, œdème angioneurotique, dermatite, éruption cutanée, urticaire, prurit et érythème, ont été rapportées en association avec la tizanidine. Une surveillance attentive du patient est recommandée pendant un ou deux jours après l'administration de la première dose. Si une réaction anaphylactique, un œdème angioneurotique avec choc anaphylactique ou une difficulté à respirer est constaté, le traitement par tizanidine doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré.

Autres

Sirdalud a été étudié lors d'un essai clinique réalisé chez des patients souffrant d'épilepsie. Cet essai n'a révélé aucune détérioration significative, que ce soit du point de vue de leur état clinique que de leur encéphalogramme. Les patients souffrant de crises atoniques ou présentant une ataxie prononcée ont toutefois été exclus, ainsi que ceux prenant de fortes doses de barbituriques ou de benzodiazépines. A cet égard, il est recommandé de toujours faire preuve de prudence lors de l'administration de Sirdalud à ce type de patients.

Avertissement

Chez un certain nombre de patients possédant toujours un certain degré d'activité motrice volontaire dû à la spasticité, Sirdalud peut limiter la possibilité de mouvement résiduel en réduisant la spasticité, en particulier pour ce qui est de se mettre debout et de marcher (**voir rubrique 4 Posologie**).

Les comprimés de Sirdalud contiennent du lactose. Ce médicament n'est pas recommandé pour les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de médicaments inhibant l'action du CYP1A2 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de tizanidine (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

L'administration concomitante de médicaments induisant l'action du CYP1A2 peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de tizanidine (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). La diminution de la concentration plasmatique peut réduire l'effet thérapeutique de Sirdalud.

L'utilisation concomitante de tizanidine et de fluvoxamine, un puissant inhibiteur du CYP450 1A2 chez l'homme, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). Une augmentation de l'ASC (« aire sous la courbe ») de la tizanidine de 33 fois a été observée avec la fluvoxamine. Ceci peut entraîner une hypotension prolongée cliniquement significative, accompagnée d'une somnolence, de vertiges et d'une diminution des fonctions psychomotrices. Des précautions doivent être prises s'il est envisagé d'utiliser la tizanidine en association avec d'autres inhibiteurs du CYP1A2, comme par exemple des antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, propafénone), la cimétidine, des fluoroquinolones (énoxacine, péfloxacine, ciprofloxacine, norfloxacine), le rofécoxib, des contraceptifs oraux et la ticlopidine.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de tizanidine peut entraîner des symptômes de surdosage, comme par exemple un allongement de l'intervalle QT(c) (voir également rubrique 4.9 Surdosage). L'utilisation concomitante de tizanidine (à doses élevées) avec d'autres produits susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT(c) n'est pas recommandée.

Antihypertenseurs

La tizanidine, en association avec des antihypertenseurs (y compris les diurétiques), peut parfois entraîner une hypotension (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales ») et une bradycardie. Une hypertension et une tachycardie de rebond ont été observées chez certains patients lors de l'interruption brutale de la tizanidine après son utilisation concomitante avec des antihypertenseurs. Dans les cas extrêmes, l'hypertension de rebond peut entraîner un accident vasculaire cérébral (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables).

Rifampicine

L'administration concomitante de Sirdalud avec la rifampicine a provoqué une diminution de 50 % des concentrations de tizanidine. Par conséquent, il est possible que les effets thérapeutiques de Sirdalud soient diminués au cours d'un traitement par la rifampicine, ce qui peut être significatif d'un point de vue clinique chez certains patients. Une administration concomitante prolongée doit être évitée et, si une telle association est envisagée, un ajustement (augmentation) de la dose pourra s'avérer nécessaire et celui-ci devra être réalisé en prenant toutes les précautions nécessaires.

Tabagisme

L'administration de Sirdalud à des fumeurs de sexe masculin (>10 cigarettes par jour) a provoqué une diminution de 30 % de l'exposition systémique à la tizanidine. Un traitement par Sirdalud prolongé pourra nécessiter des doses plus élevées que les doses moyennes chez les fumeurs à cause de l'induction du CYP1A2.

Alcool

La consommation d'alcool doit être réduite au maximum ou évitée au cours d'un traitement par Sirdalud car cela peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables (par exemple, une somnolence et une hypotension). Sirdalud peut augmenter les effets dépressifs de l'alcool sur le système nerveux central.

Autres

Pas une seule interaction n'a été observée avec les antibiotiques ou les anticholinergiques, ni avec le phenprocoumone.

Aucune interaction n'a été observée avec la phénytoïne, le valproate, la carbamazépine et la primidone chez les patients souffrant d'épilepsie, ni avec l'insuline et le tolbutamide chez les patients diabétiques.

Sirdalud, en association avec des antihypertenseurs (y compris les diurétiques), peut parfois provoquer une hypotension et une bradycardie.

Les calmants, les hypnotiques (par exemple, les benzodiazépines ou le baclofène) et d'autres médicaments comme les antihistaminiques peuvent également augmenter l'effet calmant de Sirdalud.

Il faut également éviter Sirdalud en cas d'utilisation d'autres agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques (par exemple, la clonidine), à cause de leur éventuel effet hypotenseur.

A ce jour, il n'existe aucune donnée pertinente concernant l'association de Sirdalud avec d'autres myorelaxants permettant de faire des commentaires sur le risque de telles associations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la tizanidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les études effectuées chez l'animal montrent des mortalités prénatale et périnatale augmentées à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

Etant donné l'absence d'études contrôlées chez la femme enceinte, Sirdalud ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice thérapeutique ne l'emporte clairement sur le risque potentiel.

Le médecin prescripteur devra conseiller les femmes susceptibles de tomber enceintes ou en âge de procréer. Il sera également nécessaire de revoir la nécessité du traitement par tizanidine lorsqu'une femme planifiera une grossesse. Un retard du développement chez les enfants dont les mères ont été traitées par tizanidine est un risque potentiel qui n'a toutefois pas été observé dans la pratique clinique.

Test de grossesse

Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes sexuellement actives en âge de procréer avant de débiter un traitement par tizanidine.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études animales ont montré les effets nocifs de la tizanidine sur le fœtus. Les femmes en âge de procréer, sexuellement actives, doivent utiliser une contraception efficace (méthodes qui résultent en des pourcentages de grossesse inférieurs à 1 %) lors de l'utilisation de la tizanidine, pendant le traitement et le jour suivant l'arrêt du traitement par la tizanidine.

Allaitement

Chez l'animal, une petite quantité de tizanidine a été excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. La tizanidine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'utilisation de Sirdalud chez l'homme n'est disponible concernant la fertilité. La fertilité était diminuée chez les rats mâles et femelles à des doses où des signes cliniques étaient observés, notamment une somnolence marquée, une perte de poids et une ataxie.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est conseillé aux patients présentant une somnolence, des vertiges ou d'autres signes ou symptômes d'hypotension de ne pas se livrer à des activités nécessitant une attention prolongée (par exemple, conduire, utiliser des machines, etc.).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (tableau) ont été classés d'après leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, ≤1/10) ; peu fréquent (>1/1 000, ≤1/100) ; rare (≥1/10 000, ≤1/1 000) ; très rare (<1/10 000), y compris les cas isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

A la posologie recommandée pour la spasticité d'origine neurologique, les effets suivants ont été signalés :

Tableau

Affections psychiatriques	
Fréquent :	Insomnie, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Somnolence, vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Troubles digestifs, sécheresse buccale
Fréquent :	Nausées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue
Investigations	
Fréquent :	Diminution de la tension artérielle, élévation des taux de transaminases

Effets indésirables signalés de manière spontanée et cas de la littérature (fréquence indéterminée)

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de Sirdalud post-autorisation et proviennent de notifications spontanées et de cas trouvés dans la littérature. Ces effets indésirables ayant été signalés volontairement par une population de taille incertaine et étant sujets à des variables changeantes, il est impossible d'estimer de manière fiable leur fréquence (qui est donc listée comme étant « indéterminée »). Les effets indésirables ont été listés selon la classe de systèmes d'organes du dictionnaire MedDRA.

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, notamment choc anaphylactique, œdème angioneurotique et urticaire.

Affections psychiatriques : hallucinations, confusion

Affections du système nerveux : vertige, dysarthrie

Affections vasculaires : syncope

Affections oculaires : vision trouble

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, vomissements

Affections hépatobiliaires : hépatite, insuffisance hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption, erythema, dermatitis

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, syndrome de sevrage

Syndrome de sevrage

Une hypertension et une tachycardie de rebond ont été observées après l'interruption brutale de la tizanidine. Dans les cas extrêmes, l'hypertension de rebond peut entraîner un accident vasculaire

cérébral (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division vigilance Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie, CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, F -54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 247-85592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

4.9 Surdosage

Symptômes : nausées, vomissements, hypotension, vertiges, somnolence, myosis, agitation persistante, dyspnée, coma, allongement de l'intervalle QTc.

Traitement

Il est recommandé d'éliminer le médicament ingéré en administrant de fortes doses de charbon activé de manière répétée. L'augmentation de la diurèse accélérera vraisemblablement l'élimination de Sirdalud. Tout autre traitement sera symptomatique : surveillance cardiovasculaire et respiratoire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants à action centrale, autres agents à action centrale, code ATC : M03BX02

La tizanidine est un myorelaxant ayant un effet central. Son principal site d'action se trouve dans la moelle épinière, où tout semble indiquer que la tizanidine stimule les récepteurs α_2 présynaptiques, inhibant ainsi la libération des acides aminés qui régulent la stimulation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). La transmission du signal polysynaptique au niveau des interneurons dans la moelle épinière, qui est responsable du tonus musculaire excessif, est alors inhibée et par conséquent réduit le tonus musculaire. En plus de ses propriétés myorelaxantes, la tizanidine possède également un effet analgésique central modéré.

Sirdalud réduit la résistance aux mouvements passifs, réduit les spasmes et les clonus et améliore la force des muscles volontaires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La tizanidine est rapidement absorbée, et ce presque entièrement. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 1 heure après ingestion. Compte tenu de « l'effet de premier passage » hépatique, la biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 34 %.

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ee}) après administration intraveineuse est de 2,6 l/kg. 30 % sont liés aux protéines plasmatiques. A des doses de 4 à 20 mg, la pharmacocinétique de la tizanidine a une progression linéaire. Les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC - aire sous la courbe) présentent peu de différences d'un individu à l'autre. Les concentrations plasmatiques après administration orale peuvent ainsi être prédites de manière fiable. Les paramètres pharmacocinétiques de la tizanidine sont les mêmes chez les hommes et les femmes.

Il a été montré que le médicament est rapidement et largement métabolisé (environ 95 %) par le foie. La tizanidine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 1A2 *in vitro*. Les métabolites semblent être inactifs.

La demi-vie d'élimination moyenne de la tizanidine dans la circulation systémique est de 2 à 4 heures. L'élimination se fait principalement par les reins (environ 70 % de la dose) sous forme de métabolites ; environ 4,5 % seulement sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines.

La pharmacocinétique de la tizanidine est linéaire sur une plage de dosage allant de 1 à 20 mg.

Chez les *patients atteints d'insuffisance rénale* (clairance de la créatinine <25 ml/min), on a observé que les taux plasmatiques moyens maximums étaient deux fois plus élevés que chez des volontaires en bonne santé. La demi-vie d'élimination était prolongée (environ 14 heures), ce qui s'est traduit par une augmentation considérable de l'aire sous la courbe (ASC) (en moyenne, 6 fois plus élevée) (voir également « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Patients insuffisants hépatiques

Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur cette population. La tizanidine étant largement métabolisée dans le foie par l'enzyme CYP1A2, il est possible qu'une insuffisance hépatique augmente l'exposition systémique. Sirdalud est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 Contre-indications).

Personnes âgées

Les données pharmacocinétiques sont limitées pour cette population de patients.

Effet spécifique au sexe et à l'origine ethnique

Le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la tizanidine. L'impact de la sensibilité de l'origine ethnique et de la race sur la pharmacocinétique de la tizanidine n'a pas été étudié.

Effet de la nourriture

Prendre la tizanidine avec de la nourriture n'a pratiquement aucun effet sur son profil pharmacocinétique. Bien que la C_{max} soit augmentée d'environ un tiers, on suppose que cela n'a pas d'importance clinique. L'absorption (ASC) n'est pas modifiée de manière significative.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction

Les études portant sur la reproduction réalisées chez des rats à une dose de 3 mg/kg/jour et chez des lapins à une dose de 30 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Des doses de 10 et 30 mg/kg/jour ont augmenté la durée de la gestation chez les rats femelles. La dose de 10 mg/kg/jour chez le rat correspond à une dose équivalente chez l'homme de 1,6 mg/kg, ce qui est environ deux fois plus élevé que la dose maximale recommandée chez l'homme d'environ 0,6 mg/kg pour des patients pesant 60 kg. La perte prénatale et postnatale de petits était augmentée et un retard du développement est apparu. A ces doses, les mères présentaient des signes marqués de relaxation des muscles et de somnolence.

Des modifications de l'ECG et un allongement des intervalles QT et QRS ont été observés chez le chien à des doses de 1 mg/kg et plus, ce qui correspond à une dose équivalente chez l'homme de 0,54 mg/kg, ce qui est inférieur à la dose maximale recommandée chez l'homme d'environ 0,6 mg/kg pour des patients pesant 60 kg. Chez l'homme, on a observé une bradycardie et un allongement de l'intervalle QT(c) (modifications de l'ECG), ainsi qu'une somnolence dans le contexte de certaines interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Un allongement de l'intervalle QTc a également été observé chez l'homme dans le contexte d'un surdosage (voir rubrique 4.9 Surdosage).

La pertinence clinique des autres effets pharmacologiques observés chez l'animal (notamment relaxation musculaire excessive, excitation motrice, agressivité, tremblements et convulsions) n'est pas connue.

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme d'après les études de génotoxicité et de cancérogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice, acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 100 comprimés sécables.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE400793 (plaquettes en aluminium/PVC/PE/PVDC)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/12/1985

Date de dernier renouvellement : 22/10/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2023