

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sirdalud MR, 6 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Substancja czynna: 5-chloro-4-(2-imidazolino-2-ilamino)-2,1,3-benzotiadiazol (tyzanidyna)

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 6 mg tyzanidyny (*Tizanidinum*) (w postaci tyzanidyny chlorowodoru 6,864 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki MR o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Do stosowania doustnego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych

- np. stwardnieniu rozsianym, przewlekłych chorobach rdzenia kręgowego, chorobach zwyrodnieniowych rdzenia kręgowego, w następstwie udaru mózgu oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym*.

** u dorosłych, u których wcześniej rozpoznano porażenie mózgowe dziecięce*

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Sirdalud charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym oraz dużą zmiennością międzyosobniczą pod względem stężenia tyzanidyny w osoczu, dlatego ważne jest dostosowywanie dawki do potrzeb pacjenta.

Mała dawka początkowa produktu leczniczego Sirdalud w postaci tabletek wynosząca 2 mg trzy razy na dobę może zminimalizować ryzyko działań niepożądanych. Dawkę należy ostrożnie zwiększać dostosując ją do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych

Zalecaną dawką początkową jest jedna kapsułka 6 mg podawana raz na dobę. W razie potrzeby dawka dobową może być stopniowo zwiększana o jedną kapsułek 6 mg w odstępach półtygodniowych lub tygodniowych. Zwykle zakres dawek wynosi od 6 mg do 24 mg raz na dobę. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że podanie 12 mg raz na dobę (2 kapsułki po 6 mg), jest optymalną dawką dla większości pacjentów oraz, że stosowanie dawki 24 mg jest rzadko konieczne.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sirdalud MR u pacjentów w wieku poniżej 18 lat jest ograniczone, dlatego nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sirdalud MR u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Dlatego, zaleca się rozpoczęcie leczenia od najniższej dawki i stopniowe zwiększanie dawki w zależności od tolerancji oraz skuteczności produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 25 ml/min) zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Sirdalud w postaci tabletek od dawki 2 mg raz na dobę. Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR 6 mg w postaci kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu jest przeciwwskazane, gdyż nie można zastosować odpowiedniej dawki ze względu na brak możliwości podzielenia kapsułki Sirdalud MR. Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od tolerancji i skuteczności produktu leczniczego. W celu poprawy skuteczności produktu leczniczego Sirdalud zaleca się zwiększenie jednorazowej dawki dobowej, a następnie zwiększenie częstości podawania produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Mimo, że produkt leczniczy Sirdalud MR w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie, informacje dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR jest związane z odwracalnymi nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8). Produkt leczniczy Sirdalud MR należy stosować zachowując ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a podczas rozpoczynania leczenia stosować najmniejszą dawkę. Następnie, zwiększenie dawki powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności i zależnie od tolerancji pacjenta.

Przerwanie leczenia

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Sirdalud MR, dawkę należy zmniejszać stopniowo, szczególnie u pacjentów, którzy długotrwale otrzymywali duże dawki produktu leczniczego, w celu uniknięcia lub zminimalizowania ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub tachykardii z odbicia (patrz punkt 4.4).

4.3. Przeciwwskazania

- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, trwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz trzy razy powyżej górnej granicy normy (patrz punkt 5.2).
- Równoczesne stosowanie tyzanidyny z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina lub cyprofloksacyna jest przeciwwskazane, gdyż może spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym ciężkie niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.5).
- Stwierdzona nadwrażliwość na tyzanidynę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sirdalud MR z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT.

Inhibitory CYP

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia tyzanidyną może wystąpić niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8), które może wynikać również z interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami (inhibitorami CYP1A2 i (lub) lekami hipotensyjnymi) (patrz punkt 4.5). Obserwowano również ciężkie objawy niedociśnienia tętniczego, takie jak utrata przytomności lub zapaść naczyniowa.

Zespół z odstawienia

Po nagłym odstawieniu tyzanidyny, stosowanej przewlekłe i (lub) w dużych dawkach i (lub) równocześnie z innymi lekami hipotensyjnymi, obserwowano nadciśnienie tętnicze i tachykardię z odbicia. W skrajnych przypadkach, nadciśnienie tętnicze z odbicia może prowadzić do udaru mózgu. Nie należy przerywać stosowania tyzanidyny w sposób nagły; produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na fakt, że odnotowano przypadki zaburzenia czynności wątroby po stosowaniu tyzanidyny, ale rzadko w przypadku dawek dobowych mniejszych niż 12 mg, zaleca się przez pierwsze 4 miesiące comiesięczne monitorowanie biochemicznych wskaźników czynności wątroby u pacjentów otrzymujących dawki 12 mg i większe, a także u pacjentów z klinicznymi objawami wskazującymi na zaburzenie czynności wątroby, takimi jak nudności niewiadomego pochodzenia, brak łaknienia lub uczucie zmęczenia. Leczenie produktem leczniczym Sirdalud MR należy przerwać jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy przekracza trzykrotnie górną granicę normy.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 25 ml/min) ogólnoustrojowa ekspozycja na tyzanidynę może zwiększyć się nawet 6-krotnie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Z tego względu zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Sirdalud w postaci tabletek od dawki 2 mg raz na dobę. Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR 6 mg w postaci kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardej jest przeciwwskazane, gdyż nie można zastosować odpowiedniej dawki produktu leczniczego ze względu na niepodzielność kapsułek Sirdalud MR. Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od tolerancji i skuteczności produktu leczniczego. W celu poprawy skuteczności produktu leczniczego zaleca się zwiększenie jednorazowej dawki dobowej produktu leczniczego w pierwszej kolejności, a następnie zwiększenie częstości podawania produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sirdalud MR łącznie z innymi inhibitorami CYP1A2. Stosowanie produktu łącznie z fluwoksaminą lub cyprofloksacyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produkt leczniczy Sirdalud MR w postaci kapsułek zawiera sacharozę i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, niedoborem sacharazy-izomerazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie leków, o których wiadomo że są inhibitorami CYP1A2 może zwiększać stężenie tyzanidyny w osoczu krwi (patrz punkt 5.2). Zwiększone stężenie tyzanidyny w osoczu może powodować objawy przedawkowania takie, jak wydłużenie odstępu QT (patrz również punkt 4.9). Równoczesne podawanie leków indukujących aktywność cytochromu CYP1A2 może powodować zmniejszenie stężenia tyzanidyny w osoczu (patrz punkt 5.2). Zmniejszone stężenie tyzanidyny w osoczu może zmniejszać działanie terapeutyczne produktu leczniczego Sirdalud MR.

Interakcje powodujące przeciwwskazanie stosowania

Równoczesne stosowanie tyzanidyny z fluwoksaminą lub cyprofloksacyną, inhibitorami enzymu cytochromu CYP450 1A2 u ludzi, jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z fluwoksaminą lub cyprofloksacyną spowodowało odpowiednio 33-krotne i 10-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC tyzanidyny (patrz punkt 4.3). Klinicznie znaczące i przedłużające się niedociśnienie tętnicze może wywołać senność, zawroty głowy i zaburzenie czynności psychomotorycznych, łącznie ze śpiączką (patrz punkt 4.4).

Interakcje powodujące, że jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Równoczesne podawanie tyzanidyny z innymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak niektóre leki przeciwwarytmiczne (amiodaron, meksyletyna, propafenon), cymetydyna, niektóre fluorochinolony (enoksacyna, pefloksacyln, cyprofloksacyna, norfloksacyna), rofekoksyb, doustne leki antykoncepcyjne i tyklopidyna nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Równoczesne stosowanie tyzanidyny (w dużych dawkach) z innymi produktami leczniczymi (w tym z cyzaprydem, amitryptyliną oraz azytromycyną), które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, nie jest zalecane.

Interakcje, które należy uwzględnić

Leki hipotensyjne

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny i leków hipotensyjnych, w tym leków moczopędnych, może bardzo rzadko wywołać niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4) i bradykardię. U niektórych pacjentów, po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej równocześnie z lekami hipotensyjnymi, obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego i tachykardii z odbicia. W skrajnych przypadkach, nadciśnienie tętnicze z odbicia może prowadzić do udaru mózgu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ryfampicyna

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR z ryfampicyną powoduje 50% zmniejszenie stężenia tyzanidyny. W związku z tym, leczenie ryfampicyną może spowodować zmniejszenie działania terapeutycznego produktu leczniczego Sirdalud MR, co u niektórych pacjentów może mieć znaczenie kliniczne. Należy unikać długotrwałego jednoczesnego podawania produktu leczniczego i ryfampicyny lub ostrożnie dostosować (zwiększyć) dawkę produktu leczniczego.

Palenie papierosów

Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR u mężczyzn palących papierosy (powyżej 10 papierosów na dobę) powodowało 30% zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na tyzanidynę. Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Sirdalud MR u palących mężczyzn może wymagać stosowania większych dawek niż zwykle stosowane.

Alkohol

Podczas leczenia produktem leczniczym Sirdalud MR należy ograniczyć lub unikać spożywania alkoholu, gdyż alkohol może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie uspokajające lub niedociśnienie tętnicze). Alkohol może nasilać działanie hamujące produktu leczniczego Sirdalud MR na ośrodkowy układ nerwowy.

Możliwe interakcje

Leki uspokajające, nasenne (np. benzodiazepina lub baklofen) oraz inne produkty lecznicze takie, jak leki przeciwhistaminowe również mogą nasilić działanie sedatywne tyzanidyny.

Nie należy stosować produktu leczniczego Sirdalud MR podczas przyjmowania innych agonistów receptorów alfa-2 adrenergicznych (takich jak klonidyna) z powodu potencjalnego addytywnego działania hipotensyjnego.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wskazują na zwiększoną śmiertelność przed- i okołourodzeniową po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki.

Ponieważ nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży, nie należy stosować produktu leczniczego Sirdalud MR w trakcie ciąży, chyba że korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko wynikające ze stosowania produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Tyzanidyna przenika do mleka samic szczurów w niewielkim stopniu. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania tyzanidyny u ludzi, nie należy jej podawać kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców szczurów po zastosowaniu dawki 10 mg/kg mc. na dobę oraz u samic szczurów po zastosowaniu dawki 3 mg/kg mc. na dobę. Płodność została zmniejszona u samców szczurów otrzymujących dawkę 30 mg/kg mc. na dobę oraz u samic szczurów otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc. na dobę. Po podaniu tych dawek, zaobserwowano wpływ na zachowanie matki oraz objawy kliniczne, w tym wyraźne działanie uspokajające, utratę masy ciała oraz ataksję.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których wystąpi uczucie senności, zawroty głowy lub inne objawy niedociśnienia tętniczego powinni unikać wykonywania czynności wymagających dużej koncentracji, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane z badań klinicznych i raportów spontanicznych (Tabela 1) uporządkowane są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów, działania niepożądane produktu leczniczego pogrupowano według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących i stosując następujące określenia: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie działania niepożądane zostały wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1

<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Często:	bezsenność, zaburzenia snu
Częstość nieznana:	omamy, stan splątania
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Bardzo często:	uczucie senności, zawroty głowy
Częstość nieznana:	zaburzenia równowagi
<u>Zaburzenia oka</u>	
Częstość nieznana:	niewyraźne widzenie
<u>Zaburzenia serca</u>	
Niezbyt często:	bradykardia
<u>Zaburzenia naczyń</u>	
Często:	niedociśnienie tętnicze
Częstość nieznana:	omdlenie
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Bardzo często:	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często:	nudności

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: osłabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie

Częstość nieznana: osłabienie, zespół z odstawienia

Badania diagnostyczne

Często: zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz

Po zastosowaniu małych dawek, zalecanych m.in. w celu złagodzenia bolesnych skurczów mięśniowych, działania niepożądane takie jak uczucie senności, zmęczenie, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwiększenie aktywności aminotransferaz miały zwykle przebieg łagodny i przemijający.

Po podaniu większych dawek, zalecanych w celu leczenia wzmożonego napięcia mięśni, działania niepożądane, które notowano po zastosowaniu małych dawek występowały częściej i były bardziej nasilone, ale rzadko miały na tyle ciężki przebieg aby konieczne było odstawienie produktu leczniczego.

Ponadto, mogą wystąpić następujące działania niepożądane: wydłużenie odcinka QT i *torsade de pointes*, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, osłabienie mięśni, bezsenność, zaburzenia snu, omamy i ostre zapalenie wątroby.

Zespół z odstawienia

Po nagłym odstawieniu tyzanidyny, obserwowano nadciśnienie tętnicze i tachykardię z odbicia. W skrajnych przypadkach, nadciśnienie tętnicze z odbicia może prowadzić do udaru mózgu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

W nielicznych doniesieniach dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Sirdalud MR opisywano całkowite wyzdrowienie po zastosowaniu leczenia (opisywano przypadek pacjenta, który zażył 400 mg produktu leczniczego).

Objawy: nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, zawroty głowy, senność, zwężenie źrenic, niepokój, zespół zaburzeń oddechowych, śpiączka.

Leczenie: zaleca się usunięcie zażytego produktu leczniczego poprzez wielokrotne podawanie dużych dawek węgla aktywowanego. Wymuszona diureza powinna przyspieszyć eliminację produktu leczniczego. Dalsze leczenie powinno mieć charakter objawowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki zwiotczające mięśnie

Kod ATC: M03BX02

Mechanizm działania

Tyzanidyna jest działającym ośrodkowo lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Głównym miejscem jej działania jest rdzeń kręgowy, gdzie jak wskazują dane, hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających receptory N-metylo-D-asparagianinu (NMDA) poprzez stymulację presynaptycznych receptorów α_2 . Zahamowanie odpowiedzialnego za nadmierne napięcie mięśni przewodnictwa sygnałów polisynaptycznych na poziomie rdzeniowych neuronów wstawkowych prowadzi do zmniejszenia wzmożonego napięcia mięśni. Poza właściwościami zwiotczającymi mięśnie, tyzanidyna wywiera również umiarkowane, ośrodkowe działanie przeciwbólowe.

Właściwości farmakodynamiczne

Sirdalud MR jest skuteczny zarówno w ostrych bolesnych skurczach mięśni, jak i w przewlekłej spastyczności pochodzenia rdzeniowego lub mózgowego. Produkt leczniczy zmniejsza opór mięśni towarzyszący ruchom biernym, zmniejsza wzmożone napięcie mięśni i klonus, a także może zwiększyć siłę mięśni zależną od woli.

Działanie przeciwskurczowe (mierzone skalą Ashworth i testem wahadła) oraz działania niepożądane (częstość akcji serca i ciśnienie krwi) produktu leczniczego Sirdalud MR związane są ze stężeniem tyzanidyny w osoczu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tyzanidyna wchłania się szybko i prawie całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie od przyjęcia produktu leczniczego. Średnia dostępność biologiczna tabletki wynosi około 34% (współczynnik zmienności CV = 38%) w związku ze znacznym efektem pierwszego przejścia. Średnie maksymalne stężenie tyzanidyny w osoczu (C_{max}) wynosiło odpowiednio 12,3 ng/ml (współczynnik zmienności CV = 10%) i 15,6 ng/ml (współczynnik zmienności CV = 13%) po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dawki 4 mg.

Równoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na profil farmakokinetyczny tyzanidyny (w postaci tabletek 4 mg lub kapsułek MR 12 mg). Pomimo, iż wartość C_{max} jest o jedną trzecią większa po podaniu tabletki po spożyciu pokarmu, faktowi temu nie przypisuje się znaczenia klinicznego. Nie wywiera to również istotnego wpływu na wchłanianie (AUC).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi po dożylnym podaniu leku wynosi 2,6 l/kg mc. (współczynnik zmienności CV = 21%). Lek wiąże się w 30% z białkami osocza.

Biotransformacja/Metabolizm

Wykazano, że produkt leczniczy podlega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w wątrobie (w ok. 95%). Tyzanidyna jest *in vitro* głównie metabolizowana przez cytochrom P450 1A2. Metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Tyzanidyna ulega eliminacji z krążenia układowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym od 2 do 4 godzin. Produkt leczniczy wydalany jest głównie przez nerki (około 70% dawki) w postaci metabolitów. Jedynie około 4,5% leku jest wydalana w postaci niezmienionej.

Liniowość

Farmakokinetyka tyzanidyny, w przedziale dawek od 1 mg do 20 mg ma charakter liniowy.

Biodostępność postaci MR (kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde)

Wynikiem spowolnionego uwalniania tyzanidyny z kapsułek Sirdalud MR po pojedynczym podaniu jest korzystniejszy profil farmakokinetyczny, na skutek uniknięcia dużych stężeń początkowych oraz utrzymywania się terapeutycznych stężeń osoczowych przez 24 godziny w porównaniu z produktem leczniczym Sirdalud 4 mg w postaci tabletek, podawanych 3 razy na dobę. Maksymalne średnie stężenia osoczowe osiągane w ciągu około 8,5 godziny stanowią w przybliżeniu połowę stężeń (6,6 ng/ml, współczynnik zmienności CV = 5%), uzyskiwanych podczas stosowania porównywalnych dawek dobowych produktu leczniczego Sirdalud 4 mg, w postaci tabletek podawanych 3 razy na dobę (patrz punkt Wchłanianie), podczas gdy całkowita dobowa ekspozycja na produkt leczniczy nie ulega zmianie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min). Maksymalne stężenia osoczowe są dwukrotnie większe niż stężenia stwierdzane u zdrowych ochotników, a okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu do około 14 godzin, co powoduje znaczne (około 6-krotne) zwiększenie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań w tej grupie pacjentów. Ponieważ tyzanidyna w znacznym stopniu jest metabolizowana w wątrobie przez enzym CYP1A2, zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na produkt leczniczy. Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud MR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone.

Wpływ płci oraz pochodzenia etnicznego

Płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tyzanidyny.

Wpływ wrażliwości etnicznej oraz rasy na farmakokinetykę tyzanidyny nie był badany.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Ostra toksyczność tyzanidyny jest niewielka. Obserwowano objawy przedawkowania związane z działaniem farmakologicznym leku.

Przewlekła i podostra toksyczność

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności leku podawanego doustnie szczurom, które otrzymywały średnie dawki dobowe 1,7 mg/kg mc., 8 mg/kg mc. oraz 40 mg/kg mc., obserwowano głównie objawy związane z pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego (np. pobudzenie ruchowe, agresję, drżenie oraz drgawki). Objawy te pojawiały się głównie po zastosowaniu największych dawek leku.

Zmiany w EKG oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy były obserwowane po podaniu dawek dobowych 1 mg/kg mc. i większych, podawanych psom podczas 13-tygodniowego badania z zastosowaniem dawek dobowych 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc. oraz 3 mg/kg mc. w postaci kapsułek

oraz podczas 52-tygodniowego badania z zastosowaniem dawek dobowych 0,15 mg/kg mc., 0,45 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc. Uzyskane działanie farmakologiczne było nadmierne. Przemijające zwiększenie aktywności ALAT, obserwowane po podaniu dawek dobowych 1 mg/kg mc. i większych, nie miało odzwierciedlenia w wynikach badań histopatologicznych, ale wskazuje na to, że wątroba jest narządem potencjalnie zagrożonym.

Mutagenność

Badania *in vitro*, *in vivo* oraz próby cytogenetyczne nie wykazały mutagennego działania produktu leczniczego.

Działanie rakotwórcze

Nie obserwowano działania rakotwórczego produktu leczniczego u szczurów i myszy otrzymujących dawki, odpowiednio, do 9 mg/kg mc./dobę i do 16 mg/kg mc./dobę w pożywieniu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania zdolności rozrodczych przeprowadzone u szczurów po podaniu dawki 3 mg/kg mc. na dobę oraz u królików po podaniu dawki 30 mg/kg mc. na dobę nie wykazały działania teratogenego. Zastosowanie dawek wynoszących 10 mg do 30 mg spowodowało u samic szczurów przedłużenie ciąży. Zaobserwowano zwiększoną przed- i pourodzeniową utratę potomstwa oraz opóźnienie rozwoju. Po zastosowaniu tych dawek, samice wykazywały wyraźne oznaki rozluźnienia mięśni oraz uspokojenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza, szelak, talk, skrobia kukurydziana
Sacharoza, ziarenka o składzie: sacharoza oraz skrobia kukurydziana
Powłoka twardej kapsułki żelatynowej:
tytanu dwutlenek, żelatyna,
Nadruk:
żelaza tlenek czarny, tytanu dwutlenek, szelak, amonowy wodorotlenek.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 3 blistry z folii PVC/PVDC/Al po 10 kapsułek, w tekturowym pudełku lub 1 blister z folii PVC/PVDC/Al po 10 kapsułek w tekturowym pudełku

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6714

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04.07.2001 r., 11.10.2004 r., 23.06.2006 r., 19.06.2007 r., 19.02.2008 r., 27.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2015