

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizanor, 2 mg, tabletki

Tizanor, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2 mg: Każda tabletkę zawiera 2 mg tyzanidyny (w postaci tyzanidyny chlorowodoru).

4 mg: Każda tabletkę zawiera 4 mg tyzanidyny (w postaci tyzanidyny chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

2 mg: 47,21 mg laktozy na tabletkę.

4 mg: 94,42 mg laktozy na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

2 mg: Owalne, płaskie tabletki ze ściętymi brzegami, o barwie od białej do prawie białej, z wytłoczonym symbolem „R179” po jednej stronie i z linią podziału na połowy po drugiej stronie.

4 mg: Owalne, płaskie tabletki ze ściętymi brzegami, o barwie od białej do prawie białej, z wytłoczonym symbolem „R180” po jednej stronie i z linią podziału na ćwiartki po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bolesne skurcze mięśni

- spowodowane statycznymi i czynnościowymi chorobami kręgosłupa (zespoły szyjne i lędźwiowe)
- w następstwie zabiegu chirurgicznego, np. przepukliny jądra miazdżystego lub zapalenia stawu biodrowego.

Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tyzanidyna 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 wynosząca 2 mg trzy razy na dobę może zminimalizować ryzyko działań niepożądanych. Dawkę należy ostrożnie zwiększać, dostosowując ją do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Tyzanidynę można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Łagodzenie bolesnych skurczów mięśni

Zwykle zaleca się stosowanie produktu leczniczego Tizanor w dawce 2 mg do 4 mg trzy razy na dobę. W ciężkich przypadkach można przyjąć dodatkową dawkę 2 mg lub 4 mg przed snem w celu zminimalizowania działania uspokajającego.

Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych

Początkowo nie należy podawać więcej niż 6 mg na dobę, dawkę dobową podawać w trzech dawkach podzielonych. Dawka dobową może być stopniowo zwiększana o 2 mg do 4 mg w odstępach półtygodniowych lub tygodniowych. Optymalną reakcję pacjenta uzyskuje się zwykle po podaniu dawki dobowej wynoszącej od 12 mg do 24 mg, podawanej w 3 lub 4 równych dawkach. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 36 mg.

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze)

Doświadczenie ze stosowaniem tyzanidyny u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Dlatego, zaleca się rozpoczęcie leczenia od najmniejszej dawki i stopniowe jej zwiększanie w zależności od tolerancji oraz skuteczności tyzanidyny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 25 mL/minutę) leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od tolerancji i skuteczności produktu leczniczego. W celu poprawy skuteczności produktu leczniczego, zaleca się powolne zwiększanie dawki podawanej raz na dobę przed zwiększeniem częstości podawania produktu. U tych pacjentów należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Stosowanie tyzanidyny jest przeciwwskazane u pacjentów z istotnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Mimo, że tyzanidyna w znacznym stopniu jest metabolizowana w wątrobie, informacje dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie tyzanidyny jest związane z odwracalnymi nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8). Tyzanidynę należy stosować, zachowując ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a podczas rozpoczynania leczenia stosować najmniejszą dawkę. Następnie należy zwiększać dawkę ostrożnie, w zależności od tolerancji pacjenta.

Przerwanie leczenia

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, trwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz trzy razy powyżej górnej granicy normy (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne 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 punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tyzanidyny z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT.

Inhibitory CYP

Równoczesne stosowanie tyzanidyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Należy zachować ostrożność podczas stosowania tyzanidyny łącznie z inhibitorami CYP1A2. Stosowanie tyzanidyny łącznie z fluwoksaminą lub cyprofloksacyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Niedociśnienie tętnicze

W trakcie leczenia tyzanidyną (patrz punkt 4.8), a także w wyniku interakcji z inhibitorami CYP1A2 i (lub) lekami obniżającymi ciśnienie krwi (patrz punkt 4.5) może wystąpić nadciśnienie tętnicze. Obserwowano ostre objawy niedociśnienia tętniczego, w tym utratę przytomności i zapaść naczyniową.

Zespół z odstawienia

Po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej przewlekłe i (lub) w dużych dobowych dawkach, i (lub) jednocześnie z lekami obniżającymi ciśnienie krwi obserwowano nadciśnienie tętnicze i tachykardię z odbicia (patrz punkt 4.5). W skrajnych przypadkach nadciśnienie z odbicia może prowadzić do udaru mózgu. Leczenia tyzanidyną nie należy przerywać nagle, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaburzenie czynności wątroby

Opisywano przypadki zaburzenia czynności wątroby w związku z podawaniem tyzanidyny, ale rzadko w przypadku dawek dobowych mniejszych niż 12 mg. Z tego względu, zaleca się kontrolowanie czynności wątroby co miesiąc, w okresie pierwszych czterech miesięcy leczenia u wszystkich pacjentów otrzymujących dawki 12 mg i większe, a także u pacjentów, u których pojawią się objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak niewyjaśnione nudności, jadłowstręt lub zmęczenie. Leczenie produktem leczniczym Tizanor należy przerwać w przypadku utrzymywania się aktywności ALAT (aminotransferazy alaninowej) i (lub) AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) w surowicy krwi na poziomie przekraczającym ponad trzy razy górną granicę normy.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 25 mL/minutę) 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 od dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od tolerancji i skuteczności produktu leczniczego. W celu poprawy skuteczności tyzanidyny zaleca się zwiększenie jednorazowej dawki dobowej, a następnie zwiększenie częstości podawania produktu leczniczego.

Reakcje nadwrażliwości

W związku ze stosowaniem tyzanidyny zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego, zapalenia skóry, wysypki, pokrzywki, świądu i rumienia. Zaleca się uważną obserwację pacjenta przez jeden do dwóch dni po podaniu pierwszej dawki. Jeśli wystąpi anafilaksja lub obrzęk naczynioruchowy ze wstrząsem anafilaktycznym lub trudnościami w oddychaniu, leczenie produktem leczniczym Tizanor należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Substancje pomocnicze

Tizanor zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy 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 Tizanor.

Interakcje powodujące przeciwwskazania do stosowania

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z fluwoksaminą lub cyprofloksacyną, które u człowieka występują jako inhibitory CYP4501A2, jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie 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 nie zaleca się jednoczesnego stosowania

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tyzanidyny (w dużych dawkach) z innymi produktami, które mogą powodować wydłużenie odcinka QT(c) (np. cyzapryd, amitryptylina i azytromycyna).

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

Palenie papierosów

Stosowanie tyzanidyny u mężczyzn palących papierosy (powyżej 10 papierosów na dobę) spowodowało 30% zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na tyzanidynę. Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Tizanor u palących mężczyzn może wymagać stosowania większych dawek niż zwykle stosowane.

Alkohol

Podczas leczenia tyzanidyną należy ograniczyć lub unikać spożywania alkoholu, ponieważ alkohol może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. działanie uspokajające i niedociśnienie tętnicze). Alkohol może nasilać działanie hamujące tyzanidyny na ośrodkowy układ nerwowy.

Inne możliwe interakcje

Leki uspokajające, nasenne (np. benzodiazepiny, baklofen) oraz inne produkty lecznicze takie, jak leki przeciwhistaminowe mogą także nasilać uspokajające działanie tyzanidyny.

Nie należy stosować tyzanidyny 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

Podsumowanie ryzyka

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży, dlatego nie należy stosować tyzanidyny w okresie ciąży, chyba że korzyści terapeutyczne wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach

Badania zdolności rozrodczych szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego. U szczurów zastosowanie dawek 10 mg i 30 mg/kg mc. na dobę spowodowało przedłużenie ciąży. Zaobserwowano zwiększoną przed- i pourodzeniową utratę potomstwa oraz opóźnienie rozwoju. Po zastosowaniu tych dawek samice wykazywały wyraźne oznaki rozluźnienia mięśni oraz uspokojenia. W przeliczeniu na powierzchnię ciała, dawki te stanowiły 2,2- oraz 6,7-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 0,72 mg/kg mc. na dobę.

Karmienie piersią

Podsumowanie ryzyka

Tyzanidyna przenika do mleka samic szczurów w niewielkich ilościach. Ze względu na brak dostępnych danych u ludzi, tyzanidyny nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

Testy ciążowe

Zaleca się, by aktywne seksualnie kobiety w wieku rozrodczym wykonały test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia tyzanidyną.

Antykoncepcja

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, że badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tyzanidyny na rozwijający się płód. Zaleca się, by aktywne seksualnie kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną antykoncepcję (metodą o wskaźniku porażek wynoszącym mniej niż 1%) podczas leczenia tyzanidyną i przez 1 dzień po zakończeniu jego stosowania.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu tyzanidyny na płodność u ludzi.

Badania na zwierzętach

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 (patrz punkt 5.3). 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. W przeliczeniu na masę ciała, dawki te stanowiły 6,7- oraz 2,2-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 0,72 mg/kg mc. na dobę. Po podaniu tych dawek, zaobserwowano wpływ na zachowanie samic szczurów 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 senność, zawroty głowy lub jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia tętniczego powinni unikać wykonywania czynności wymagających dużej koncentracji, np. prowadzenia pojazdu 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, rozpoczynając od najczęściej występujących i stosując następujące określenia: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaburzenia żołądka i jelit, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często	Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Oslabienie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie
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 krwi, nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwiększenie aktywności aminotransferaz, miały zwykle przebieg łagodny i przejściowy.

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

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.

Działania niepożądane odnotowane w zgłoszeniach spontanicznych i przypadkach opisanych w literaturze fachowej (częstość nieznana)

Poniżej wymienione działania niepożądane były obserwowane w okresie po wprowadzeniu tyzandyny do obrotu, na podstawie zgłoszeń spontanicznych i przypadków opisanych w literaturze fachowej. Ponieważ działania te były zgłaszane na zasadzie dobrowolności w populacji o niepewnej liczebności i podlegały wpływowi innych czynników, nie można rzetelnie oszacować ich częstości (dlatego częstość tę określa się jako nieznana). Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 2 Działania niepożądane odnotowane w zgłoszeniach spontanicznych i przypadkach opisanych w literaturze fachowej po wprowadzeniu tyzanidyny do obrotu (częstość nieznana)

Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
Zaburzenia psychiczne	Omamy, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, dyzartria
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Omdlenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, rumień, zapalenie skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zespół odstawienia

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 do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia kliniczne są ograniczone. U jednej osoby dorosłej, która przyjęła tyzanidynę w dawce 400 mg, nie wystąpiły powikłania.

Objawy: Nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QTc, *torsade de pointes*, zawroty głowy, senność, zwężenie źrenic, niepokój ruchowy, niewydolność oddechowa, śpiączka.

Leczenie: Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające i należy podjąć próbę usunięcia niestrawionego leku z przewodu pokarmowego, stosując duże dawki węgla aktywnego. Wymuszona diureza powinna przyspieszyć eliminację tyzanidyny. Dalsze leczenie powinno mieć charakter objawowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki ośrodkowo zwiotczające mięśnie, inne leki działające ośrodkowo.

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-asparagianu (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.

Działanie farmakodynamiczne

Tyzanidyna jest skuteczna zarówno w ostrych bolesnych skurczach mięśni, jak i w przewlekłej spastyczności pochodzenia rdzeniowego lub mózgowego. Tyzanidyna 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 rytmu serca i ciśnienie krwi) tyzanidyny związane są ze stężeniem tyzanidyny w osoczu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tyzanidyna wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 1 godziny. 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 pokarmów nie ma klinicznie istotnego wpływu na profil farmakokinetyczny tyzanidyny w tabletkach (w dawce 4 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 podaniu dożylnym wynosi 2,6 L/kg mc. (współczynnik zmienności CV=21%). Tyzanidyna wiąże się w 30% z białkami osocza.

Metabolizm

Tyzanidyna ulega szybkiemu i intensywnemu (około 95%) metabolizmowi w wątrobie. W warunkach *in vitro* tyzanidyna jest metabolizowana przede wszystkim za pośrednictwem cytochromu 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. Tyzanidyna wydalana jest głównie przez nerki (około 70% podanej dawki) w postaci metabolitów. Jedynie około 4,5% produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka tyzanidyny jest liniowa w zakresie dawek od 1 do 20 mg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 25 mL/minutę) średnie maksymalne stężenia produktu leczniczego w osoczu dwukrotnie przewyższały wartości obserwowane u zdrowych ochotników, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ulegał

wydłużeniu do około 14 godzin, co powodowało znaczne (około 6-krotne) zwiększenie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ tyzanidyna w znacznym stopniu ulega metabolizmowi w wątrobie za pośrednictwem enzymu CYP1A2, zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji ustrojowej. Stosowanie tyzanidyny jest przeciwwskazane u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne u pacjentów w podeszłym wieku.

Wpływ płci

Płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tyzanidyny.

Pochodzenie etniczne

Nie badano wpływu wrażliwości etnicznej i rasy na farmakokinetykę tyzanidyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Ostra toksyczność po podaniu dawki pojedynczej

Tyzanidyna cechuje się niską toksycznością ostrą. Po podaniu pojedynczych dawek obserwowano objawy przedawkowania związane z działaniem farmakologicznym substancji czynnej produktu leczniczego.

Toksyczność dawek wielokrotnych

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności, szczurom podawano doustnie średnie dawki dobowe wynoszące 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 i drgawki). Objawy te pojawiały się głównie po zastosowaniu największych dawek produktu leczniczego.

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.

Rakotwórczość i genotoksyczność

Badania *in vitro* oraz *in vivo* oraz próby cytogenetyczne nie wykazały genotoksyczności tyzanidyny.

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie stwierdzono działania embriotoksycznego u szczurów po podaniu dawki 3 mg/kg na dobę oraz u królików po podaniu dawki 30 mg/kg na dobę. 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

Laktoza
Celuloza, mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 15, 20, 30, 100 oraz 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg: Pozwolenie nr: 16811

4 mg: Pozwolenie nr: 16812

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.03.2026