

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

SIRDALUD 2 mg tablete

in

SIRDALUD 4 mg tablete

(tizanidin)

1. IME ZDRAVILA

Sirdalud 2 mg tablete
Sirdalud 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina je tizanidin (*tizanidinum*).

Sirdalud 2 mg:

Ena tableta vsebuje 2 mg tizanidina v obliki tizanidinijevega klorida (2,288 mg).
Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 80 mg brezvodne laktoze.

Sirdalud 4 mg:

Ena tableta vsebuje 4 mg tizanidina v obliki tizanidinijevega klorida (4,576 mg).
Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 110 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Sirdalud 2 mg:

Bele do umazano bele, okrogle, ploščate tablete s prirezanimi robovi ter z zarezo in oznako »OZ« na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Sirdalud 4 mg:

Bele do umazano bele, okrogle, ploščate tablete s prirezanimi robovi ter s križno zarezo na eni strani in oznako »RL« na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Boleči mišični spazmi

- povezani s statičnimi in funkcionalnimi boleznimi hrbtenice (cervikalni in lumbalni sindrom),
- po operacijah, na primer zaradi zdrsa medvretenčne ploščice ali osteoartritisa kolka.

Spastičnost zaradi nevroloških bolezni

- na primer multipla skleroza, kronična mielopatija, cerebrovaskularni inzulti in cerebralna paraliza.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Sirdalud ima nizek terapevtski indeks, koncentracija tizanidina v plazmi pa se med bolniki precej razlikuje, zato je pomembno, da zdravnik prilagodi odmerek potrebam posameznega bolnika. Z nizkim začetnim odmerjanjem 2 mg trikrat na dan je mogoče zmanjšati možnost neželenih učinkov. Odmerek je treba zviševati previdno v skladu s potrebami posameznega bolnika.

Lajšanje bolečih mišičnih spazmov

Običajni odmerek je 2 do 4 mg trikrat na dan. V težkih primerih lahko bolnik vzame dodaten odmerek 2 ali 4 mg, najbolje zvečer, da zmanjša možnost sedacije.

Spastičnost zaradi nevroloških bolezni

Začetni dnevni odmerek naj ne preseže 6 mg, potrebno ga je dati v treh ločenih odmerkih. V presledkih od pol do enega tedna ga lahko zvečujemo za 2 do 4 mg. Najboljši zdravilni odziv na splošno dosežemo z dnevnim odmerkom med 12 in 24 mg, ki ga dajemo razdeljenega v treh ali štirih ločenih odmerkih. Skupnega dnevnega odmerka 36 mg ne smemo preseči.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, so omejene in uporabe zdravila Sirdalud pri tej skupini bolnikov ne priporočamo.

Uporaba pri starejših bolnikih

Izkušnje z uporabo zdravila Sirdalud pri starejših bolnikih so omejene. Farmakokinetični podatki kažejo na možnost, da utegne biti ledvični očistek pri nekaterih starejših bolnikih pomembno zmanjšan. Zato je pri tej skupini bolnikov priporočeno začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom in odmerjanje nato zvečevati z majhnimi koraki, odvisno od prenosljivosti in učinkovitosti odmerkov.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 0,417$ ml/s) je priporočeni začetni odmerek 2 mg enkrat na dan. Odmerjanje je mogoče nato zvečevati z majhnimi koraki, odvisno od učinkovitosti in prenosljivosti. Če je treba povečati učinkovitost, je priporočljivo najprej zvišati edini dnevni odmerek, šele nato pogostnost jemanja (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Sirdalud kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Čeprav se zdravilo Sirdalud obsežno presnavlja v jetrih, je o uporabi pri tej skupini bolnikov na voljo le malo podatkov (glejte poglavje 5.2). Uporabo tega zdravila so povezovali z reverzibilnimi patološkimi vrednostimi testov jetrne funkcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je pri uporabi zdravila Sirdalud potrebna previdnost, zdravljenje pa je pri teh bolnikih treba začeti z najnižjim odmerkom, nato pa je mogoče previdno zviševati odmerjanje v skladu s prenašanjem odmerka pri posameznem bolniku.

Prekinitev zdravljenja

Če je treba zdravljenje z zdravilom Sirdalud prekiniti, je treba odmerjanje zmanjševati postopno, zlasti pri bolnikih, ki so dalj časa prejemali visoke odmerke. S tem je mogoče preprečiti oziroma zmanjšati možnost za povratno hipertenzijo ali tahikardijo (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara delovanja jeter (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba tizanidina z močnimi zaviralci CYP1A2, kot sta fluvoksamin ali ciprofloksacin, je kontraindicirana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**Zaviralci CYP**

Sočasne uporabe zdravila Sirdalud z zmernimi zaviralci CYP1A2 ne priporočajo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Pri sočasni uporabi zdravila Sirdalud z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Hipotenzija

Do hipotenzije lahko pride v času zdravljenja z zdravilom Sirdalud (glejte poglavje 4.8), pa tudi zaradi medsebojnega delovanja z zaviralci CYP1A2 in/ali antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Opazali so tudi hude oblike hipotenzije, kot sta izguba zavesti in cirkulatorni kolaps.

Odtegnitveni sindrom

Pri kronični uporabi zdravila Sirdalud in/ali pri visokih dnevni odmerkih in/ali pri sočasni uporabi z antihipertenzivi so po nenadni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Sirdalud opazali povratni odziv s hipertenzijo in tahikardijo. V skrajnih primerih lahko povratna hipertenzija povzroči cerebrovaskularni zaplet. Zdravljenja z zdravilom Sirdalud se ne sme prekiniti naenkrat, ampak ga je treba ukinjati postopno (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Okvara delovanja jeter

V povezavi s tizanidinom so poročali o okvari delovanja jeter, čeprav le redko pri bolnikih z odmerki do 12 mg na dan. Zato priporočamo spremljanje testov jetrnih funkcij enkrat na mesec prve štiri mesece pri bolnikih, ki prejemajo odmerke po 12 mg in večje odmerke, in pri bolnikih s kliničnimi simptomi, ki kažejo na okvaro delovanja jeter (na primer nepojasnjena navzea, izguba teka ali utrujenost). Zdravljenje z zdravilom Sirdalud je treba prekiniti, če serumska aktivnost AST ali ALT dalj časa ostane nad trikratno vrednostjo zgornje meje normalnega območja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 0,417 ml/s) je lahko sistemska izpostavljenost tizanidinu do 6-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, zato je priporočeni začetni odmerek 2 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi s tizanidinom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso, angioedemom, dermatitisom, izpuščajem, urtikarijo, srbenjem in rdečico. Po uporabi prvega odmerka je dan do dva priporočljivo pozorno opazovati bolnika. Če opazite anafilakso, angioedem z anafilaktičnim šokom ali težave z dihanjem, je potrebno zdravljenje z zdravilom Sirdalud takoj prekiniti in začeti s primerno terapijo.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Sirdalud

Zdravilo Sirdalud vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da zavirajo delovanje CYP1A2, lahko zviša koncentracije tizanidina v plazmi (glejte poglavje 5.2). Zvišane koncentracije tizanidina v plazmi lahko povzročajo simptome prekomernega odmerjanja, kot je podaljšanje intervala QT(c) (glejte poglavje 4.9).

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da inducirajo delovanje CYP1A2, lahko zniža koncentracije tizanidina v plazmi (glejte poglavje 5.2). Znižana koncentracija tizanidina v plazmi lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Sirdalud.

Ugotovljene interakcije, zaradi katerih je sočasna uporaba kontraindicirana

Sočasna uporaba tizanidina s fluvoksaminom ali ciprofloksacinom, ki sta pri človeku inhibitorja CYP450 1A2, je kontraindicirana. Sočasna uporaba tizanidina s fluvoksaminom ali ciprofloksacinom je povzročila 33-kratno oziroma 10-kratno povečanje AUC tizanidina (glejte poglavje 4.3). Slediti utegne klinično pomembna in dolgotrajna hipotenzija, skupaj s somnolenco, vrtoglavico in zmanjšano psihomotorično storilnostjo (glejte poglavje 4.4).

Ugotovljene interakcije, zaradi katerih se sočasne uporabe ne priporoča

Sočasne uporabe zdravila Sirdalud z drugimi inhibitorji CYP1A2, na primer nekaterimi antiaritmiki (amiodaron, meksiletin, propafenon), cimetidinom, nekaterimi fluorokinoloni (enoksacin, pefloksacin,

norfloksacin), rofekoksibom, peroralnimi kontraceptivi in tiklopidinom, ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).

Ugotovljene interakcije, ki jih je treba upoštevati

Pri sočasni uporabi zdravila Sirdalud z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, med drugim s cisapridom, z amitriptilinom in z azitromicinom, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba zdravila Sirdalud z antihipertenzivnimi zdravili, vključno z diuretiki, lahko včasih povzroči hipotenzijo (glejte poglavje 4.4) in bradikardijo. Pri sočasni uporabi z antihipertenzivnimi zdravili so pri nekaterih bolnikih po nenadni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Sirdalud opazili povratni odziv s hipertenzijo in tahikardijo. V izjemnih primerih lahko povratna hipertenzija povzroči cerebrovaskularni zaplet (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Rifampicin

Sočasna uporaba zdravila Sirdalud in rifampicina povzroči znižanje koncentracije tizanidina za 50 %, zato je med zdravljenjem z rifampicinom terapevtski učinek zdravila Sirdalud lahko zmanjšan, kar je pri nekaterih bolnikih lahko klinično pomembno. Dolgotrajni sočasni uporabi obeh zdravil se je treba izogibati. Kadar zdravnik predpiše sočasno uporabo obeh zdravil, mora v nekaterih primerih previdno prilagoditi (zvišati) odmerke.

Kajenje cigaret

Kadar zdravilo Sirdalud uporabljajo moški kadilci (ki pokadijo več kot 10 cigaret na dan), pride do zmanjšane sistemske izpostavljenosti tizanidinu za približno 30 %. Pri dolgotrajnem zdravljenju moških kadilcev z zdravilom Sirdalud so lahko potrebni odmerki, ki so višji od povprečnih.

Alkohol

Med zdravljenjem z zdravilom Sirdalud je treba uživanje alkohola omejiti oziroma se mu izogibati, saj je sicer povečana možnost, da pride do neželenih učinkov (na primer sedacije in hipotenzije). Zdravilo Sirdalud lahko okrepi zaviralno delovanje alkohola na centralno živčevje.

Pričakovane interakcije, ki jih je treba upoštevati

Sedativi, uspavala (na primer benzodiazepin ali baklofen) in druga zdravila, kot so antihistaminiki, lahko prav tako okrepijo sedativno delovanje tizanidina.

Pri zdravljenju z drugimi agonisti alfa-2 adrenergičnih receptorjev (kot je klonidin) se je treba izogibati uporabi zdravila Sirdalud, saj bi pri sočasni uporabi lahko prišlo do aditivnega hipotenzivnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila med nosečnostjo ni oziroma so omejeni, zato se sme zdravilo Sirdalud uporabiti med nosečnostjo samo, če korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Preverjanje nosečnosti

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sirdalud je priporočljivo opraviti test nosečnosti pri spolno aktivnih ženskah v rodni dobi.

Preprečevanje zanositve

Ženskam v rodni dobi je potrebno povedati, da so v študijah na živalih ugotovili škodljive učinke zdravila Sirdalud na razvijajoči se plod. Za spolno aktivne ženske v rodni dobi je priporočljiva uporaba učinkovite zaščite pred zanositvijo (metode z več kot 99 % zanesljivostjo) med zdravljenjem in en dan po zaključku zdravljenja z zdravilom Sirdalud.

Dojenje

Pri podganah se majhne količine tizanidina izločajo v mleko. Podatki o prehajanju tizanidina v mleko pri ljudeh niso dostopni, zato naj ženske, ki dojijo, tizanidina ne jemljejo.

Plodnost

Študije na podganah kažejo, da do vpliva na plodnost pride pri večjih odmerkih. Pojavi se lahko tudi vpliv na materinsko obnašanje in klinični znaki, vključno z izrazito sedacijo, zmanjšanjem telesne mase in ataksijo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sirdalud ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolniki, ki v začetku zdravljenja postanejo zaspani, imajo vrtoglavico ali kakršnekoli znake ali simptome hipotenzije, naj opustijo dejavnosti, ki zahtevajo visoko stopnjo budnosti (na primer vožnjo ali upravljanje s stroji).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki iz kliničnih študij (preglednica 1) so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najprej navedeni najbolj pogosti učinki. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega je za vsak neželeni učinek navedena tudi ustrezna kategorija pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1

Bolezni imunskega sistema	
pogostnost	
neznana:	preobčutljivostne reakcije
Psihiatrične motnje	
pogosti:	nespečnost, motnje spanja
Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	somnolenca, vrtoglavica
pogostnost	
neznana:	dizartrija
Srčne bolezni	
občasni:	bradikardija
Žilne bolezni	
pogosti:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	prebavne motnje, suha usta
pogosti:	navzea
pogostnost	
neznana:	bolečina v trebuhu, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
pogostnost	
neznana:	pruritus, izpuščaj
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti:	mišična šibkost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti:	utrujenost
Preiskave	
pogosti:	znižanje krvnega tlaka, zvišanje vrednosti transaminaz

Pri majhnih odmerkih, na primer pri tistih, ki jih priporočamo za lajšanje bolečih mišičnih spazmov, so poročali o somnolenci, utrujenosti, vrtoglavici, suhih ustih, znižanju krvnega tlaka, navzei, prebavnih motnjah in zvišanju vrednosti transaminaz, navadno v obliki blagih in prehodnih neželenih učinkov.

Pri večjih odmerkih, kakršni so priporočeni za zdravljenje spastičnosti, so neželeni učinki, o katerih poročajo pri majhnih odmerkih, pogostejši in izrazitejši, a redko tako hudi, da bi bilo potrebno zdravljenje prekiniti. Poleg teh se lahko pojavijo tudi naslednji neželeni učinki: stanje zmedenosti, hipotenzija, bradikardija, mišična šibkost, nespečnost, motnje spanja, halucinacije, hepatitis.

Neželeni učinki po prihodu zdravila na trg (pogostnost neznana)

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom Sirdalud, in sicer s spontanimi poročili in z opisi primerov v literaturi. Ker ni mogoče določiti velikosti populacije, iz katere izhajajo spontano opisani primeri, in nanje vplivajo moteči dejavniki, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove pogostnosti (ki je zato označena kot "neznana") oziroma vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA.

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, angioedemom in urtikarijo

Psihiatrične motnje: halucinacije, stanje zmedenosti

Bolezni živčevja: vrtoglavica

Žilne bolezni: sinkopa

Očesne bolezni: zamegljen vid

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: hepatitis, odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja: izpuščaj, eritem, srbenje, dermatitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija, odtegnitveni sindrom

Odtegnitveni sindrom

Po nenadni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Sirdalud so opažali povratni odziv s hipertenzijo in tahikardijo. V izjemnih primerih lahko povratna hipertenzija povzroči cerebrovaskularni zaplet (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Vsi bolniki, za katere so poročali, da so vzeli prevelik odmerek zdravila Sirdalud, so okrevali brez posebnosti, tudi bolnik, ki je vzel 400 mg zdravila Sirdalud.

Simptomi

Navzea, bruhanje, hipotenzija, podaljšanje intervala QT(c), vrtoglavica, somnolenca, mioza, nemir, dihalna stiska, koma.

Zdravljenje

Priporoča se odstranitev zaužitega zdravila z večkratnimi zaporednimi velikimi odmerki aktivnega oglja. Pričakuje se, da bo forsirana diureza pospešila odstranitev zdravila Sirdalud iz telesa. Nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti, druge centralno delujoče učinkovine, oznaka ATC: M03BX02

Tizanidin je centralno delujoč relaksant skeletnih mišic. Njegovo poglavito mesto delovanja je hrbtenjača, kjer dokazi kažejo, da tizanidin s spodbujanjem presinaptičnih receptorjev alfa₂ zavira sproščanje ekscitacijskih aminokislin, ki stimulirajo receptorje za N-metil-D-aspartat (NMDA). Tako pride do inhibicije polisinaptičnega prenosa signalov na ravni spinalnih interneuronov, ki je odgovoren za čezmerni mišični tonus, in mišični tonus se zmanjša. Poleg svojih mišičnorelaksacijskih lastnosti ima tizanidin tudi zmeren centralen analgetičen učinek.

Zdravilo Sirdalud je učinkovito tako pri akutnih bolečih mišičnih spazmih kot pri kronični spastičnosti hrbtenjačnega in možganskega izvora. Zmanjša upornost proti pasivnim gibom, ublaži spazem in klonus in izboljša hoteno mišično moč.

Antispastično delovanje (po Ashworthovi lestvici in rezultatih nihajnega preskusa) in neželeni učinki (srčna frekvenca in krvni tlak) zdravila Sirdalud so odvisni od koncentracije tizanidina v plazmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tizanidin se hitro in skoraj popolnoma absorbira, najvišjo plazemsko koncentracijo doseže približno 1 uro po zaužitju. Povprečna absolutna biološka uporabnost po zaužitju tablete je zaradi obsežne presnove pri prvem prehodu okrog 34 %. Po enkratnem odmerjanju 4 mg je povprečna koncentracija tizanidina v plazmi (C_{max}) 12,3 ng/ml, po večkratnem odmerjanju 4 mg pa 15,6 ng/ml.

Pri odmerjanju 4-miligramskih tablet sočasno zaužitje hrane ne vpliva pomembno na farmakokinetični profil tizanidina. Čeprav je po zaužitju tablete na poln želodec C_{max} za približno tretjino višja, to ne velja za klinično pomembno in ne vpliva bistveno na absorpcijo (AUC) zdravila.

Porazdelitev

Srednji porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja (V_{ss}) po i.v. aplikaciji je 2,6 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je 30 %.

Biotransformacija

Pokazali so, da zdravilo hitro in obsežno (približno v 95 %) presnavljajo jetra. Tizanidin *in vitro* presnavlja predvsem citokrom P450 1A2. Kaže, da so presnovki neaktivni.

Izločanje

Tizanidin se odstranjuje iz sistemskega krvnega obtoka s povprečnim končnim razpolovnim časom 2 do 4 ure. Izloča se prvenstveno skozi ledvice (okrog 70 % odmerka) v obliki presnovkov, medtem ko nespremenjeno zdravilo predstavlja le okrog 4,5 % prestrežka iz urina.

Linearnost/nelinearnost

Tizanidin ima linearno farmakokinetiko znotraj razpona odmerkov med 1 in 20 mg.

Posebne skupine bolnikov**Bolniki z okvaro ledvic** (kreatininski očistek < 0,42 ml/s (25 ml/min))

Ugotovili so, da so najvišje povprečne plazemske koncentracije dvakrat višje kot pri zdravih prostovoljcih, končni razpolovni čas pa je bil podaljšan na približno 14 ur, kar je imelo za posledico mnogo (povprečno približno 6-krat) večje vrednosti AUC (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri tej skupini bolnikov niso opravili specifičnih študij. Ker se tizanidin obsežno presnavlja v jetrih z encimom CYP1A2, lahko okvara jeter poveča izpostavljenost zdravilu. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Sirdalud kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Populacija starejših

Obseg podatkov o uporabi v tej populaciji je omejen.

Vpliv spola in etnične pripadnosti

Spol ne vpliva bistveno na farmakokinetiko tizanidina. Vpliva etnične in rasne pripadnosti na farmakokinetiko tizanidina niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi konvencionalnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, mutagenosti in kancerogenega potenciala, niso pokazali nobenega posebnega tveganja pri ljudeh, ki se zdravijo s priporočenim odmerkom.

Toksičnost enkratnega odmerka

Akutna toksičnost tizanidina je majhna. Znaki prevelikega odmerjanja, ki so jih opazili, so bili povezani s farmakološkim delovanjem zdravila.

Toksičnost ponavljajočih odmerkov

V 13-tedenski raziskavi peroralne toksičnosti pri podganah, ki so dobivale povprečne dnevne odmerke 1,7, 8 in 40 mg/kg, so bili poglavitni učinki povezani s stimulacijo centralnega živčevja (npr. motorična ekscitacija, agresivnost, tremor in konvulzije), pojavljali pa so se predvsem pri največjem odmerku.

Elektrokardiografske spremembe in učinke na centralno živčevje so opazovali pri dnevni odmerkih 1 mg/kg in večjih odmerkih pri psih v 13-tedenski raziskavi z odmerki 0,3, 1 in 3 mg/kg/dan in v 52-tedenski raziskavi z 0,15, 0,45 in 1,5 mg/kg/dan. Ti učinki predstavljajo pretirane farmakološke učinke. Prehodna zvečanja ALT, ki so jih našli pri dnevni odmerkih 1 mg/kg in večjih odmerkih, niso bila povezana s histopatološkimi ugotovitvami, a kažejo, da so jetra potencialen tarčni organ.

Mutagenost

Nobeni dokazov potenciala za mutagenost niso našli v poskusih *in vitro*, *in vivo* ali v citogenetskih poskusih.

Kancerogenost

Nobeni znakov kancerogenega potenciala niso našli pri podganah ali miših, ki so s hrano dobivale odmerke do 9 mg/kg/dan oziroma 16 mg/kg/dan.

Vpliv na razmnoževanje

Študije vpliva na razmnoževanje pri podganah in kuncih ne kažejo na teratogeno delovanje. Pri podganah je pri odmerkih 10 oziroma 30 mg/kg/dan prišlo do podaljšanja časa brejosti. Povečala se je prenatalna in postnatalna umrljivost mladičev, prišlo je tudi do zastoja v njihovem razvoju. Pri navedenih odmerkih, kar znaša, preračunano na telesno površino, 2,2- oziroma 6,7-krat najvišji priporočeni odmerek pri človeku (0,72 mg/kg/dan), so pri samicah opazili izrazite znake mišične relaksacije in sedacije.

Pri podganjih samcih, ki so prejeli odmerke 10 mg/kg/dan, in samicah, ki so prejemale odmerke 3 mg/kg/dan, niso opazili zmanjšanja plodnosti, pač pa je bila plodnost zmanjšana pri samcih, ki so

prejemali odmerke 30 mg/kg/dan, in samicah, ki so prejemale odmerke 10 mg/kg/dan, kar znaša, preračunano na telesno površino, 2,2- oziroma 6,7-krat najvišji priporočeni odmerek pri človeku (0,72 mg/kg/dan). Pri navedenih odmerkih so opazili vpliv na materinsko obnašanje in klinične znake, vključno z izrazito sedacijo, zmanjšanjem telesne mase in ataksijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
stearinska kislina
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu iz ALU/PVC/PE/PVDC).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Dodatne informacije

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01428/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 31.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 3. 2018