

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizanor, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 4 mg tyzanidyny (w postaci tyzanidyny chlorowodoru).
Substancja pomocnicza: laktoza, co odpowiada 94,42 mg laktozy bezwodnej na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Owalne, płaskie tabletki ze ściętymi brzegami, o barwie od białej do prawie białej, z wytłoczonym symbolem „R180” po jednej stronie i z rowkiem dzielącym na ćwiartki po drugiej stronie.

Rowek dzielący ma tylko ułatwić połamanie tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia; nie jest przeznaczony do podzielenia jej na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym lub z urazem albo chorobą rdzenia kręgowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Tizanor wywiera maksymalny wpływ na spastyczność po 2 – 3 godzinach od podania i cechuje się względnie krótkim czasem działania. Godziny i częstość dawkowania produktu należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Tizanor należy podawać w dawkach podzielonych, do 3 – 4 razy na dobę, w zależności od potrzeb pacjenta. Istnieje znaczna zmienność reakcji różnych osób na leczenie, w związku z tym niezbędne jest ostrożne, stopniowe zwiększanie dawkowania do właściwego poziomu. Zwykle dawkowanie rozpoczyna się od pojedynczej dawki 2 mg, którą zwiększa się o 2 mg w odstępach nie krótszych niż pół tygodnia. Należy uważać, aby nie przekroczyć dawki prowadzącej do uzyskania pożądanego skutku leczniczego.

Pojedyncza dawka produktu Tizanor nie powinna przekraczać 12 mg. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 36 mg, chociaż na ogół nie jest konieczne przekraczanie dawki 24 mg na dobę. Po podaniu dawek leczniczych mogą wystąpić wtórne działania farmakologiczne (patrz punkt 4.8), jednak można je zminimalizować poprzez powolne dostosowywanie dawkowania, w związku z tym u znacznej większości pacjentów nie stanowią one czynnika ograniczającego leczenie.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku doświadczenia związane ze stosowaniem produktu są ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Tizanor, o ile korzyści z leczenia nie przeważają wyraźnie ryzyka związanego z leczeniem. Dane farmakokinetyczne wskazują na to, że klirens nerkowy

produktu u osób w podeszłym wieku może w niektórych przypadkach być znacznie zmniejszony. Dlatego zaleca się ostrożne stosowanie tyzanidyny u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci

Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania produktu Tizanor u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Tizanor u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <25 ml/min) leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg raz na dobę, z powolnym jej zwiększaniem, tak aby uzyskać skuteczną dawkę. Dawkowanie należy zwiększać za każdym razem o nie więcej niż 2 mg, w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia. 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 produktu Tizanor jest przeciwwskazane u pacjentów z istotnym zaburzeniem czynności wątroby.

Zaprzestanie leczenia

Jeżeli leczenie wymaga zaprzestania, w szczególności u pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki produktu leczniczego przez długi okres, dawka powinna być zmniejszana powoli (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na tyzanidynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie produktu Tizanor u pacjentów z istotnym zaburzeniem czynności wątroby jest przeciwwskazane, ponieważ produkt jest w znacznym stopniu metabolizowany przez ten narząd.

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina lub cyprofloksacyna jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Inhibitory cytochromu P450 (CYP)

Równoczesne stosowanie tyzanidyny z inhibitorami CYP1A2 nie jest zalecane (patrz punkt 4.3 oraz 4.5).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe, wątroby i nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tyzanidyny u pacjentów z chorobą wieńcową i z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Podczas leczenia tyzanidyną zalecane są regularne badania laboratoryjne oraz kontrola EKG.

Stosowanie u osób z zaburzeniem czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek mogą wymagać mniejszych dawek, w związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Tizanor u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Naciśnienie 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 również ostre objawy niedociśnienia tętniczego, w tym utratę przytomności i załamanie wydolności krążenia.

Zespół odstawienny

Po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej przewlekłe i/lub w wysokich dawkach, i/lub jednocześnie z lekami obniżającymi ciśnienie krwi obserwowano nadciśnienie z odbicia i tachykardię. W skrajnych przypadkach nadciśnienie z odbicia może prowadzić do udaru mózgu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Stosowanie u osób z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ opisywano przypadki zaburzenia czynności wątroby w związku z podawaniem produktu Tizanor, ale rzadko w dawkach do 12 mg, zaleca się kontrolowanie czynności wątroby co miesiąc w okresie pierwszych czterech miesięcy leczenia u pacjentów otrzymujących dawki 12 mg i wyższe oraz u pacjentów, u których pojawiają się kliniczne objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak niewyjaśnione nudności, jadłowstręt lub zmęczenie. Leczenie produktem Tizanor należy przerwać w przypadku utrzymywania się aktywności aminotransferazy glutaminianowo-pirogronianowej (SGPT) i (lub) aminotransferazy glutaminianowo-szczawiooctowej (SGOT) w surowicy na poziomie przekraczającym ponad trzy razy górną granicę normy. Leczenie produktem leczniczym Tizanor należy przerwać u pacjentów z objawami zapalenia wątroby lub u których wystąpi żółtaczką.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek leczenie powinno być prowadzone po zmodyfikowaniu dawki zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podania.

Produkt leczniczy zawiera laktozę bezwodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie leków hamujących aktywność enzymu CYP1A2 może zwiększać poziom stężenia tyzanidyny w osoczu.

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

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

W wyniku podwyższonego stężenia Tyzanidyny w osoczu mogą wystąpić objawy przedawkowania leku, między innymi wydłużenie odcinka QTc (patrz również punkt 4.9). Nie zaleca się równoczesnego stosowania tyzanidyny (w wysokich dawkach) z innymi preparatami, które mogą powodować wydłużenie odcinka QTc.

Równoczesne stosowanie Tyzanidyny z lekami obniżającymi ciśnienie krwi, w tym diuretykami, może sporadycznie prowadzić do niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności) oraz do bradykardii.

Zaleca się zachowanie ostrożności przy równoczesnym stosowaniu Tyzanidyny i środków blokujących z grupy alfa adrenoreceptorów lub digoksyny, ponieważ takie połączenie może prowadzić do niedociśnienia tętniczego lub bradykardii.

U niektórych pacjentów po nagłym przerwaniu leczenia Tyzanidyną stosowaną jednocześnie z lekami obniżającymi ciśnienie krwi obserwowano nadciśnienie z odbicia i tachykardię. W skrajnych przypadkach nadciśnienie z odbicia może prowadzić do udaru mózgu (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8).

Dane farmakokinetyczne uzyskane po podaniu jednorazowych i wielokrotnych dawek produktu Tizanor wskazywały na to, że następuje obniżenie klirensu tyzanidyny o około 50% u kobiet, które przyjmowały jednocześnie leki antykoncepcyjne. Chociaż nie przeprowadzono żadnego badania farmakokinetycznego, które miałyoby na celu dokonanie oceny potencjalnej interakcji pomiędzy doustnymi lekami antykoncepcyjnymi a produktem Tizanor, należy pamiętać o wystąpieniu reakcji klinicznej i (lub) działań niepożądanych po mniejszych dawkach produktu Tizanor w przypadku przepisywania go pacjentce stosującej tabletki antykoncepcyjne. W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji.

Alkohol lub leki uspokajające mogą nasilić działanie sedatywne produktu Tizanor.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały zwiększenie śmiertelności prenatalnej i okołoporodowej przy podawaniu preparatu w dawkach toksycznych dla matki.

Ponieważ jednak nie przeprowadzono badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych, preparat może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści jednoznacznie przewyższają ewentualne ryzyko.

Karmienie piersią

Pomimo, że Tyzanidyna jest wydalana z mlekiem zwierząt w niewielkich ilościach, nie należy stosować jej u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjenci, u których wystąpi senność, zawroty głowy lub jakiegokolwiek objawy niedociśnienia powinni powstrzymać się od wykonywania czynności wymagających wysokiej sprawności psychofizycznej, np. prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały poniżej zaklasyfikowane według klas układowo-narządowych, zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Często:	Bradykardia, tachykardia (patrz punkt 4.4 oraz 4.5)
Częstość nieznana:	Wydłużony odstęp QT był zgłaszany po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.9)

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Senność**, ospałość, zawroty głowy**
Częstość nieznana:	Bóle głowy, ataksja

Zaburzenia oka

Częstość nieznana:	Zaburzenia akomodacji oka
--------------------	---------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej**
Rzadko:	Nudności**, zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Reakcje alergiczne (np. świąd i wysypka)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Osłabienie mięśni

Zaburzenia naczyniowe

Często: Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze z odbicia (patrz punkt 4.4 i 4.5)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zmęczenie**

Częstość nieznana: Brak apetytu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Omamy*, bezsenność, zaburzenia snu

Częstość nieznana: Nerwica lękowa

Badania diagnostyczne

Często: Spadek ciśnienia krwi

Rzadko: Wzrost poziomu transaminaz

* Omamy są objawem samoograniczającym się, bez cech psychozy, i występowały wyłącznie u pacjentów stosujących równocześnie substancje potencjalnie halucynogenne, np. leki przeciwdepresyjne.

** W przypadku powolnego, stopniowego zwiększania dawek tyzanidyny działania te zazwyczaj nie są na tyle ciężkie, aby wymagały przerwania leczenia.

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

Po podaniu większych dawek, zalecanych w celu leczenia spastyczności mięśni, działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu małych dawek występowały częściej i były bardziej nasilone, ale rzadko miały na tyle ciężki przebieg, aby konieczne było odstawienie preparatu. Ponadto, mogą wystąpić następujące działania niepożądane: niedociśnienie tętnicze, bradykardia, osłabienie mięśni, bezsenność, zaburzenia snu, omamy i ostre zapalenie wątroby.

Ponadto mogą wystąpić następujące działania niepożądane: splątanie, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, osłabienie mięśni, bezsenność, zaburzenia snu, omamy, zapalenie wątroby.

Zespół odstawieniny

Po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej przewlekłe i/lub w wysokich dawkach, i/lub jednocześnie z lekami obniżającymi ciśnienie krwi obserwowano nadciśnienie z odbicia i tachykardię. W skrajnych przypadkach nadciśnienie z odbicia może prowadzić do udaru mózgu (patrz punkt 4.4, i punkt 4.5).

4.9 Przedawkowanie

W nielicznych doniesieniach dotyczących przedawkowania Tyzanidyny opisywano pełne wyzdrowienie pacjenta, który zażył 400 mg preparatu.

Objawy:

Nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, wydłużenie odstępu QTc, zawroty głowy, senność, zwężenie źrenic, niepokój ruchowy, niewydolność oddechowa, śpiączka.

Leczenie:

Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające i należy podjąć próbę usunięcia niestrawionej substancji z przewodu pokarmowego, stosując płukanie żołądka lub węgiel aktywowany. Pacjenta należy dobrze nawodnić. Wymuszona diureza powinna przyspieszyć eliminację Tyzanidyny. Dalsze leczenie powinno mieć charakter objawowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

Kod ATC: M03B X02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tyzanidyna jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym na poziomach ponadrdzeniowym i rdzeniowym. Działanie to wynika z zahamowania wielosynaptycznej aktywności odruchowej. Tyzanidyna nie wywiera bezpośredniego działania na mięśnie szkieletowe, płytkę nerwowo-mięśniową czy na monosynaptyczne odruchy rdzeniowe.

U ludzi tyzanidyna zmniejsza patologicznie zwiększone napięcie mięśniowe, w tym opór wobec ruchów biernych, oraz zmniejsza skurcze toniczne i kloniczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tyzanidyna wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po upływie około 1 godziny. Lek wiąże się z białkami osocza jedynie w około 30%, a w badaniach na zwierzętach łatwo przenikał przez barierę krew-mózg. Chociaż tyzanidyna dobrze się wchłania, metabolizm pierwszego przejścia ogranicza dostępność biologiczną do 34% dostępności dawki dożylniej. Lek ulega szybkiemu i intensywnemu zmetabolizowaniu w wątrobie, przy czym szlak biotransformacji u zwierząt i ludzi jest jakościowo podobny. Metabolity wydalają się głównie przez nerki (około 70% podanej dawki) i wydają się być nieaktywne. Substancja niezmieniona wydalana jest w około 53% przez nerki po podaniu dawki pojedynczej 5 mg i 66% po podaniu dawki 4 mg trzy razy na dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji tyzanidyny z osocza wynosi u pacjentów od 2 do 4 godzin.

Równoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne tabletek Tizanor.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Tyzanidyna cechuje się niską toksycznością ostrą. Po podaniu zwierzętom pojedynczych dawek >40 mg/kg obserwowano objawy przedawkowania związane z działaniem farmakologicznym substancji.

Toksyczność dawek wielokrotnych

Działania toksyczne tyzanidyny są głównie związane z jej działaniem farmakologicznym. W badaniach toksyczności podostrej u gryzoni działania α_2 -agonistyczne leku podawanego w dawkach

24 i 40 mg/kg na dobę prowadziły do występowania objawów pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, np. pobudzenia ruchowego, agresji, drżeń i drgawek.

Po podaniu mniejszych dawek w badaniach toksyczności podostrej u psów często obserwowano objawy związane ze zwióceniem mięśni w mechanizmie ośrodkowym, np. sedację i ataksję. Tego typu objawy, związane z miotonolityczną aktywnością substancji, stwierdzano po stosowaniu dawek od 1 do 4 mg/kg na dobę w trwającym 13 tygodni badaniu na psach i po stosowaniu dawek 1,5 mg/kg na dobę w trwającym 52 tygodnie badaniu na psach.

W badaniach toksyczności przewlekłej na psach po podawaniu dawek 1,0 mg/kg na dobę i większych obserwowano wydłużenie odstępu QT i bradykardię.

W szeregu badań toksyczności po podaniu większych dawek obserwowano niewielkie zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy. Nie zawsze towarzyszyły im histopatologiczne zmiany w wątrobie.

Mutagenność

Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały mutagennego działania tyzanidyny.

Działanie rakotwórcze

Nie obserwowano działania rakotwórczego w dwóch długotrwałych badaniach na myszach (w okresie 78 tygodni) i szczurach (w okresie 104 tygodni), w których lek podawano z dietą w dawkach do 9 mg/kg na dobę u szczurów i do 16 mg/kg na dobę u myszy. Po tych dawkach, które odpowiadały maksymalnym dawkom tolerowanym ustalonym na podstawie redukcji szybkości wzrastania, nie stwierdzono powstawania zmian nowotworowych lub przednowotworowych, które można by było przypisać stosowanemu leczeniu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykazano embriotoksycznego lub teratogennego działania u ciężarnych samic szczura i królika po zastosowaniu dawek produktu Tizanor do 30 mg/kg na dobę. Jednak dawki 10 – 100 mg/kg na dobę u szczurów były toksyczne dla matki i prowadziły do opóźnienia rozwoju płodów przejawiającego się obniżeniem masy ciała płodu i opóźnieniem kostnienia szkieletu.

U samic szczura leczenie rozpoczynane przed okresem łączenia się w pary i kontynuowane do laktacji lub w trakcie późnej ciąży, do odstawienia młodych od pokarmu matki, stwierdzono zależne od dawki (10 oraz 30 mg/kg na dobę) przedłużenie ciąży i dystocję, co prowadziło do zwiększonej umieralności płodów i do opóźnienia ich rozwoju. Skutki te przypisywano farmakologicznemu działaniu tyzanidyny. Produkt podawany w dawce 3 mg/kg na dobę nie wywierał wpływu na rozwój, chociaż indukował sedację u leczonych szczurów.

Wiadomo, że tyzanidyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation
Orionintie 1,
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16811

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

12.05.2010 r.

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

grudzień 2010 r.