

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tizanidin Altamedics 2 mg tablete

Tizanidin Altamedics 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta od 2 mg sadrži:

2 mg tizanidina (u obliku tizanidinklorida)

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Svaka tableta od 2 mg sadrži 100 mg laktoze, bezvodne.

Svaka tableta od 4 mg sadrži:

4 mg tizanidina (u obliku tizanidinklorida)

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Svaka tableta od 4 mg sadrži 200 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Tizanidin Altamedics tablete su bijele i okrugle.

Tizanidin Altamedics 2 mg tablete označene su sa 'N 62' na jednoj strani.

Tizanidin Altamedics 4 mg tablete zarezane su na jednoj, a označene sa 'N 63' na drugoj strani.

Tablete od 4 mg se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje spastičnosti povezane s multiplom sklerozom ili ozljedom ili bolesti kralježnične moždine.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Učinak tizanidina na spastičnost je najveći unutar 2-3 sata od primjene lijeka te ima relativno kratko vrijeme djelovanja. Vrijeme primjene i učestalost doziranja stoga treba prilagoditi individualnim potrebama pojedinca, te tizanidin treba dati u podijeljenim dozama, do 3-4 puta dnevno ovisno o potrebama bolesnika. Postoji značajno odstupanje u odgovoru bolesnika na lijek stoga je potrebno pažljivo dozirati lijek. Potrebno je paziti da se ne prekorači doza s kojom se postiže željeni terapijski učinak.

Kako su nuspojave vezane uz dozu lijeka, liječenje se mora započeti dozom od 2 mg povećavajući zatim dozu za 2 mg u intervalima ne češćim od svaka 4 dana. Optimalni terapijski odgovor najčešće se postiže dnevnim dozama između 12 i 24 mg, primijenjeno u 3 ili 4 jednako razmaknuta

doziranja. Jednokratna doza ne smije biti veća od 12 mg. Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 36 mg.

Nuspojave (vidjeti dio 4.8) se mogu pojaviti pri preporučenim dozama, no mogu biti umanjene postupnom prilagodbom doze, stoga kod većine bolesnika one nisu ograničavajući čimbenik.

Prekid liječenja

Ukoliko liječenje treba prekinuti, posebice u bolesnika koji su primali visoke doze kroz dulji vremenski period, dozu treba postupno smanjivati (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

Ograničena su iskustva s primjenom u starijih bolesnika te se upotreba tizanidina ne preporučuje osim ako je jasno da su dobiti liječenja veće od rizika. Farmakokinetički podaci ukazuju da bubrežni klirens kod starijih može biti smanjen do tri puta.

Pedijatrijska populacija

Ograničeno je iskustvo primjene tizanidina u bolesnika mlađih od 18 godina. Ne preporučuje se primjena tizanidina kod ove skupine bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 25 ml/min) liječenje treba započeti s 2 mg dnevno te postupno povećavati do učinkovite doze. Povećanja doze trebaju se provoditi za ne više od 2 mg, ovisno o podnošljivosti i učinkovitosti. Preporučuje se postupno povećavati jednokratnu dnevnu dozu prije povećanja učestalosti doziranja. Funkciju bubrega treba kontrolirati kako je prikladno u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Tizanidin je kontraindiciran u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na tizanidin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je upotreba tizanidina u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom jetre, jer se tizanidin značajno metabolizira u jetri (vidjeti dio 5.2).

Istovremena upotreba tizanidina s jakim inhibitorima enzima CYP1A2 poput fluvoksamina ili ciprofloksacina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Inhibitori citokroma P450 (CYP)

Ne preporučuje se istovremena upotreba tizanidina s inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Hipotenzija

Do razvoja hipotenzije može doći tijekom liječenja tizanidinom (vidjeti dio 4.8) te također kao rezultat interakcija s inhibitorima CYP1A2 i/ili antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dio 4.5). Zabilježene su teške manifestacije hipotenzije poput gubitka svijesti i cirkulatornog kolapsa.

Sindrom ustezanja

Povratna hipertenzija i tahikardija primjećene su nakon naglog prestanka uzimanja tizanidina, pri kroničnoj upotrebi i/ili kod primjene visokih dnevnih doza i/ili istovremene upotrebe s antihipertenzivnim lijekovima. U ekstremnim slučajevima, povratna hipertenzija može dovesti do cerebrovaskularnog infarkta. Liječenje tizanidinom se **ne smije** prekinuti naglo, već postepeno (vidjeti dio 4.2, 4.5 i 4.8).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem/insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 25 ml/min) možda će biti potrebne niže doze i zato je potreban oprez pri primjeni tizanidina u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni, jetreni ili bubrežni poremećaji

Potreban je oprez u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima, bolesti koronarnih arterija te bubrežnim ili jetrenim poremećajima. Tijekom liječenja tizanidinom preporučuje se vršiti redoviti nadzor kliničkih laboratorijskih parametara i EKG-a.

Disfunkcija jetre

Disfunkcija jetre zabilježena je vezano uz primjenu tizanidina. Preporučuje se da se svim bolesnicima prije početka liječenja naprave jetrene probe kako bi se ustanovila početna funkcija jetre i kako bi se isključila ranije postojeća bolest jetre ili značajno oštećena funkcija jetre. Pretrage funkcije jetre treba provoditi na mjesečnoj bazi kroz prva četiri mjeseca liječenja u svih bolesnika i dodatno u onih bolesnika koji razviju simptome koji upućuju na disfunkciju jetre poput neobjašnjive mučnine, anoreksije i umora. Liječenje tizanidinom treba prekinuti ukoliko je razina ALT (alanin aminotransferaze) i/ili ASP (aspartat transaminaza) u serumu trajno iznad trostruke vrijednosti gornje granice normalnih vrijednosti. Liječenje tizanidinom treba prekinuti u bolesnika sa simptomima hepatitisa ili pri pojavi žutice.

Tizanidin se mora koristiti s oprezom u kombinaciji s inhibitorima CYP450 1A2. Istovremena primjena tizanidina sa fluvoksaminom, snažnim inhibitorom CYP450 1A2 u muškaraca, rezultirala je 33 puta većom površinom ispod krivulje (AUC) tizanidina (vidjeti dio 4.5.).

Ovaj lijek sadrži bezvodnu laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Tizanidin Altamedics treba čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uočene interakcije zbog kojih je istovremena primjena kontraindicirana

Kontraindicirana je istodobna primjena tizanidina s fluvoksaminom ili ciprofloksacinom, koji su oba inhibitori izoenzima CYP1A2 citokroma P450 u ljudi. Istodobna primjena tizanidina s fluvoksaminom povećala je AUC tizanidina 33 puta, a istodobna primjena s ciprofloksacinom 10 puta (vidjeti dio 4.3). Klinički značajna i produljena hipotenzija može dovesti do pospanosti, omaglice i smanjene psihomotorne sposobnosti (vidjeti dio 4.4).

Uočene interakcije zbog kojih se istodobna primjena ne preporučuje

Istovremena primjena s drugim inhibitorima CYP 1A2 poput antiaritmika (amiodaron, meksiletin, propafenon), cimetidina, fluorokinolona (enoksacin, norfloksacin), rofekoksiba, oralnih kontraceptiva i tiklopidina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Povišene razine tizanidina u plazmi mogu uzrokovati simptome predoziranja poput produljenja QT(c) intervala (vidjeti i dio 4.9).

Ne preporučuje se istodobna primjena (visokih doza) tizanidina s drugim lijekovima koji bi mogli uzrokovati produljenje QT(c) intervala (amitriptalin, azitromicin).

Oralni kontraceptivi

Farmakokinetički podaci nakon primjene jedne ili više doza tizanidina upućuju na to da je klirens tizanidina bio smanjen za približno 50% u žena koje su istovremeno uzimale oralne kontraceptive. Iako nije provedeno specifično farmakokinetičko ispitivanje kako bi se istražila potencijalna interakcija između oralnih kontraceptiva i tizanidina, pri propisivanju tizanidina bolesnicama koje uzimaju oralnu kontracepciju treba imati na umu mogućnost kliničkog odgovora i/ili pojave nuspojava i pri nižim dozama tizanidina.

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne interakcije s lijekovima.

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir

Antihipertenzivi

Budući da tizanidin može inducirati hipotenziju, to može potencirati učinak antihipertenziva, uključujući diuretike te je stoga potreban oprez u bolesnika koji uzimaju lijekove za sniženje krvnog tlaka. Opaz je također potreban, kada se tizanidin koristi istovremeno s blokatorima beta-adrenergičkog receptora ili digoksinom, jer ta kombinacija može potencirati hipotenziju ili bradikardiju.

U nekih su bolesnika nakon naglog prekida liječenja tizanidinom kada se primjenjivao istodobno s antihipertenzivima primijećene povratna hipertenzija i tahikardija. U ekstremnim slučajevima povratna hipertenzija može uzrokovati cerebrovaskularni incident (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Alkohol i centralno djelujući lijekovi mogu pojačati sedativan učinak tizanidina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja na trudnicama, međutim ovaj lijek ne treba koristiti tijekom trudnoće osim ako je jasno da su dobrobiti liječenja veće od rizika. Ispitivanja na životinjama su pokazala da lijek dovodi do reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Samo male količine tizanidina izlučuju se u mlijeko kod štakora. Sigurnost primjene tizanidina u ljudima je nepoznata stoga tizanidin ne smiju uzimati dojilje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tizanidin ima blagi ili umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rad na strojevima: bolesnike koji osjete pospanost, omaglicu ili bilo koji znak ili simptom hipotenzije treba savjetovati, da ne rade poslove koji zahtijevaju višu razinu pozornosti, npr. upravljanje vozilima ili rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave (Tablica 1) su navedene prema kategorijama učestalosti (počevši od najčešćih), koje se definiraju na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10,000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1

Psihijatrijski poremećaji	
Rijetko	Halucinacije*
Nepoznato	Anksiozni poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omamljenost**, umor**, omaglica**
Rijetko	Nesanica, poremećaj spavanja
Nepoznato	Glavobolja, ataksija, dizarija,
Poremećaji oka	
Nepoznato	Poremećaj prilagodbe oka
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija, tahikardija (vidjeti dio 4.4 i 4.5)
Nepoznato	Prolongacija QT intervala je prijavljena u post-marketingu 8vidjeti dio 4.9)
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipotenzija**, povratna hipertenzija (vidjeti dio 4.4 i 4.5)
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Suha usta**, mučnina**, gastrointestinalni poremećaj**
Nepoznato	Abdominalna bol, povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko	Povišeni jetreni enzimi
Vrlo rijetko	Hepatitis, zatajenje jetre
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko	Mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Nedostatak apetita
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Pruritus, osip
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti

*Halucinacije su samoograničavajuće, bez dokazanih psihoza, te su se bez iznimke javljale u bolesnika koji su istovremeno uzimali potencijalno halucinogene tvari, npr. antidepressive.

**Ako se doza lijeka postepeno povećava, nuspojave najčešće nisu toliko ozbiljne, da bi se terapija morala prekinuti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V*](#).

4.9 Predoziranje

Klinička iskustva su ograničena. U slučaju jedne odrasle osobe koja je uzela 400 mg tizanidina oporavak je bio jednostavan. Ovaj bolesnik je primio manitol i furosemid.

Simptomi

Mučnina, povraćanje, hipotenzija, bradikardija, produženje QT intervala, omaglica, mioza, respiratorni distres, koma, nemir, somnolencija.

Liječenje

Indicirane su opće suportivne mjere te je potrebno probati ukloniti neapsorbirani lijek iz probavnog sustava ispiranjem želuca ili ponavljanom primjenom visokih doza aktivnog ugljena. Bolesnika treba dobro hidrirati. Očekuje se da forsirana diureza ubrzava eliminaciju tizanidina. Daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi, ostali lijekovi s centralnim djelovanjem, ATK oznaka: M03B X02.

Tizanidin je agonist α_2 -adrenergičkih receptora središnjeg živčanog sustava na supraspinalnoj i spinalnoj razini. Ovaj učinak rezultira inhibicijom spinalne polisinaptičke refleksne aktivnosti. Tizanidin nema direktan učinak na skeletne mišiće, neuromuskularnu vezu ili na monosinaptičke spinalne reflekse.

U ljudi tizanidin smanjuje patološki povećani mišićni tonus, uključujući otpor pasivnim pokretima i ublažava bolne grčeve i klonus mišića.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tizanidin se brzo apsorbira te dostiže vršne koncentracije u plazmi približno unutar jednog sata nakon primjene.

Distribucija

Samo oko 30% tizanidina se veže za proteine plazme, u ispitivanjima na životinjama dokazano je da vrlo brzo prelazi krvno-moždanu barijeru. Srednji volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže nakon i.v. primjene iznosi 2,6 l / kg.

Biotransformacija

Tizanidin se brzo i opsežno (oko 95%) metabolizira u jetri. Nakon metabolizma prvog prolaza dostupnost u plazmi iznosi 34% intravenske doze. Tizanidin se uglavnom metabolizira *in vitro* citokromom P450 1A2.

Eliminacija

Metaboliti se primarno izlučuju bubrezima (približno 70% primijenjene doze) te su neaktivni. Izlučivanje nepromijenjenog lijeka bubrezima je približno 53% nakon jednokratne doze od 5 mg i 66% nakon doze od 4 mg tri puta dnevno. Poluvijek eliminacije tizanidina iz plazme bolesnika je 2-4 sata.

Linearnost/nelinearnost

Tizanidin ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 4 do 20 mg. Niska intraindividualna varijabilnost u farmakokinetičkim parametrima (c_{\max} i AUC) omogućuje predviđanje razine lijeka u plazmi nakon oralne primjene

Posebne skupine

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <25 ml / min) maksimalne razine tizanidina u plazmi bile su dvostruko veće od onih kod zdravih dobrovoljaca te je terminalni poluživot produžen na približno 14 sati, što je dovelo do znatno većih (otprilike 6 puta većih od prosječnih) AUC vrijednosti (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj spola i nacionalnosti

Spol nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetički profil tizanidina.

Učinak hrane

Istovremeni unos hrane nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetički profil tizanidina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Tizanidin ima niski stupanj akutne toksičnosti. Znakovi predoziranja zabilježeni su nakon jednokratne doze od > 40 mg/kg u životinja te su povezani s farmakološkim djelovanjem djelatne tvari.

Toksičnost ponavljanih doza

Toksični učinci tizanidina su većinom povezani s njegovim farmakološkim djelovanjem. Pri dnevnim dozama od 24 i 40 mg/kg u subkroničnim i kroničnim ispitivanjima na štakorima, α_2 -agonistički učinci rezultirali su stimulacijom centralnog živčanog sustava, npr. motoričkom ekscitacijom, agresivnošću, tremorom i konvulzijama.

U subkroničnim i kroničnim ispitivanjima oralnih doza na psima, pri nižim dozama su često zabilježeni znakovi povezani s centralno posredovanom mišićnom relaksacijom, npr. sedacijom i ataksijom. Takvi znakovi, povezani s miotonolitičkom aktivnosti djelatne tvari, zabilježeni su pri 1 do 4 mg/kg dnevno u ispitivanju na psima u trajanju od 13 tjedana, te pri 1,5 mg/kg dnevno u ispitivanju na psima u trajanju od 52 tjedna.

Produženje QT intervala i bradikardija zabilježeni su u ispitivanjima kronične toksičnosti na psima pri dnevnim dozama od 1,0 mg/kg i više.

Atrofija retine i zamucenje rožnice zabilježeni su u kroničnim ispitivanjima toksičnosti na štakorima. Kod doze lijeka manje od 1 mg/kg/dan u štakora nije bilo opaženih nuspojava.

Blago povećanje jetrenih serumskih transaminaza zabilježeno je u više ispitivanja toksičnosti pri višim dozama lijeka. Oni nisu dosljedno povezani s histopatološkim promjenama u jetri.

Mutagenost

Različita *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu dokazala mutageni potencijal tizanidina.

Karcinogenost

U dva dugotrajna ispitivanja na miševima (78 tjedana) i štakorima (104 tjedna), pri dozama do 9 mg/kg dnevno kod štakora i do 16 mg/kg dnevno kod miševa, nije zabilježen karcinogeni učinak. Pri tim dozama, koje odgovaraju maksimalnim podnošljivim dozama i bazirano na smanjenju brzine rasta, nisu zabilježeni neoplastični ili preneoplastični učinci povezani s liječenjem.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reprodukcije na štakorima u dozama do 3 mg/kg/dan i na kunićima do 30 mg/kg/dan nisu pokazala znakove teratogenosti.

Dnevne doze od 10–100 mg/kg u štakora bile su toksične za majku i rezultirale su usporenim fetalnim razvojem u vidu niže porođajne težine i sporije osifikacije kostura.

Doza od 10 mg/kg/dan i od 30 mg/kg/dan su produljile vrijeme gestacije u ženki štakora. Povećan je prenatalni i postnatalni gubitak mladunaca i razvoj zaostalosti. U ženki štakora, koje su liječene prije parenja, tijekom laktacije ili tijekom kasne trudnoće do okota mladih, došlo je do o dozi ovisnog (10 i 30 mg/kg dnevno) produljenja gestacije i distocije što je rezultiralo povećanom smrtnosti fetusa i zakašnjelim razvojem. Ovi učinci pripisani su farmakološkom djelovanju tizanidina. Nije bilo učinaka na razvoj pri dozama od 3 mg/kg dnevno, no inducirana je sedacija kod tretiranih životinja.

Poznato je da tizanidin i/ili njegovi metaboliti prolaze u mlijeko glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Stearatna kiselina
Celuloza, mikrokristalična
Laktoza, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 mg: 30 tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji
i
4 mg: 30 tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

- 6.6** **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**
Nema posebnih zahtjeva.
- 7.** **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
Altamedics d.o.o.
Vrbani 4
10110 Zagreb, Hrvatska
- 8.** **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
Tizanidin Altamedics 2 mg: UP/I-530-09/11-01/287
Tizanidin Altamedics 4 mg: UP/I-530-09/11-01/288
- 9.** **DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**
13. lipanj 2013.
- 10.** **DATUM REVIZIJE TEKSTA**
Siječanj 2017.