

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sirdalud, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

Tabletki zawierają 4 mg tyzanidyny (*Tizanidinum*) (w postaci tyzanidyny chlorowodoru 4,576 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.
Produkt zawiera laktozę.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki (z rowkiem w kształcie krzyżyka).

Do stosowania doustnego.
Tabletkę 4 mg można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Bolesne skurcze mięśni

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

Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Produkt leczniczy Sirdalud ~~tabletki~~ można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

Lagodzenie bolesnych skurczów mięśni

Zwykle zaleca się stosowanie produktu leczniczego Sirdalud w postaci tabletek, 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/dobę, dawkę dobową podawać w trzech dawkach podzielonych. Dawka dobową może być stopniowo zwiększana o 2 mg do 4 mg w odstępach pół-tygodniowych 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.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sirdalud 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 produktu leczniczego Sirdalud 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 produktu leczniczego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z **zaburzeniami czynności nerek** (klirens_{em} kreatyniny **nie** niż 25 ml/min_{1.73m²) zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Sirdalud w postaci tabletek 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 Sirdalud zaleca się zwiększenie jednorazowej dawki dobowej, a następnie zwiększenie częstości podawania produktu leczniczego.}

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Mimo że produkt leczniczy Sirdalud w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie, informacje dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Sirdalud jest związane z odwracalnymi nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8). Produkt leczniczy Sirdalud należy stosować zachowując ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a podczas rozpoczynania leczenia stosować najmniejszą dawkę. Następnie zwiększenie dawki powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności i zależnie od tolerancji pacjenta.

Przerwanie leczenia

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

4.3. Przeciwwskazania

- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, trwałe zwiększenie aktywności aminotrasferaz (trzy razy powyżej górnej granicy normy) (patrz punkt 5.2).
- Równoczesne stosowanie tyzamidyny z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina lub cyprofloksacyna jest przeciwwskazane, gdyż może spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym ciężkie niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.5).

- Stwierdzona nadwrażliwość na tyzaniidynę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Inhibitory CYP

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

Niedociśnienie tętnicze

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

Zespół z odstawienia

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ~~zaburzeniami czynności nerek~~ (klirens_{em} kreatyniny mniejszy niż 25 ml/min) ogólnoustrojowa ekspozycja na tyzaniidynę 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 produktu leczniczego Sirdalud zaleca się zwiększenie jednorazowej dawki dobowej, a następnie zwiększenie częstości podawania produktu leczniczego.

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

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 Sirdalud należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Produkt leczniczy Sirdalud w postaci tabletek zawiera laktozę i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, **brakiem niedoborem** laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Formatted: Highlight

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Formatted: Highlight

Interakcje powodujące przeciwwskazanie stosowania

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

Interakcje powodujące, że jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Równoczesne podawanie tyzanidyny z innymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak niektóre leki przeciwaritmiczne (amiodaron, meksyletyna, propafenon), cymetydyna, niektóre fluorochinolony (enoksacyna, pefloksacyna, cyprofloksacyna, norfloksacyna), rofekoksyb, doustne środki antykoncepcyjne i tyklopidyna nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Równoczesne stosowanie tyzanidyny (w dużych dawkach) z innymi produktami leczniczymi (w tym z cyzaprydem, amitryptyliną oraz azytromycyną), które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, nie jest zalecane.

Interakcje, które należy uwzględnić

Leki hipotensyjne

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

Ryfampicyna

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

Palenie papierosów

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

Alkohol

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

Możliwe interakcje

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

Commented [RC11]: Punkt ten został zaktualizowany w odpowiedzi na pismo z dnia 14.10.2021

Nie należy stosować produktu leczniczego Sirdalud 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

Z uwagi na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania u kobiet w ciąży, produktu leczniczego Sirdalud nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że korzyści terapeutyczne wyraźnie przewyższają ryzyko. ([patrz punkt 5.3](#))

Dane z badań na zwierzętach

Badania zdolności rozrodczych szczurów [po podaniu dawki 3 mg/kg mc. na dobę oraz u królików po podaniu dawki 30 mg/kg mc. na dobę i królików](#) nie wykazały działania teratogennego. U [samic](#) szczurów zastosowanie dawek 10 mg i 30 mg/kg mc./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 ([ang. body surface area, —BSA](#)), dawki te stanowiły 2,2- oraz 6,7-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wynoszącej 0,72 mg/kg mc./dobę.

Karmienie piersią

Podsumowanie ryzyka

Tyzaniidyna przenika do mleka samic szczurów w niewielkim stopniu. Z powodu braku dostępnych danych u ludzi, produktu leczniczego Sirdalud nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

Testy ciążowe

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

Antykoncepcja

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

Płodność

Dane z badań na zwierzętach Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Sirdalud na płodność u ludzi.

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8. Działania niepożądane

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

Tabela 1

<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Często:	bezsenność, zaburzenia snu
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Bardzo często:	uczucie senności, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
<u>Zaburzenia serca</u>	
Niezbyt często:	bradykardia
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Często:	niedociśnienie tętnicze
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Bardzo często:	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często:	nudności
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	
Bardzo często:	osłabienie mięśni
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Bardzo często:	zmęczenie
<u>Badania diagnostyczne</u>	
Często:	zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz

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

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

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

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

Niżej wymienione działania niepożądane były obserwowane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Sirdalud 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 nieznaną). 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 (częstość nieznaną)

Formatted: Font: Not Bold

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 naczyniowe:	Omdlenia
Zaburzenia oka:	Nieostre widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Wysypka, rumień, świąd, zapalenie skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Oslabienie, zespół z 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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: pd@urpl.gov.pl Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Formatted: No underline, Font color: Auto

4.9. Przedawkowanie

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

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

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

Formatted: Highlight

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki zwiotczające mięśnie
Kod ATC: M03BX02

Mechanizm działania

Tyzanidyna jest działającym ośrodkowo lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Głównym miejscem jej działania jest rdzeń kręgowy, gdzie jak wskazują dane, hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających receptory N-metylo-D-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

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

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Formatted: Highlight

Dystrybucja

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

Biotransformacja/Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z (klirens_{em} kreatyniny <25 ml/min) - mMaksymalne stężenia osoczkowe są dwukrotnie większe niż stężenia stwierdzone u zdrowych ochotników, a okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu do około 14 godzin, co powoduje znaczne (około 6-krotne) zwiększenie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i-lub starsze)

Dane farmakokinetyczne dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone.

Płeć

Płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tyzanidyny.

Pochodzenie etniczne

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, mutagenności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność po podaniu dawki pojedynczej

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Zmiany w elektrokardiogramie (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 kapsulek 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.

Działanie rakotwórcze i mutagenność

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

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania zdolności rozrodczych przeprowadzone u szczurów po podaniu dawki 3 mg/kg mc. na dobę oraz u królików po podaniu dawki 30 mg/kg mc. na dobę nie wykazały działania teratogennego. Zastosowanie dawek wynoszących 10 mg i 30 mg/kg mc. na dobę 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. W celu uzyskania informacji dotyczących toksycznego wpływu leku na reprodukcję patrz punkt 4.6.

Formatted: Font Alignment: Top

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna, kwas stearynowy, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza bezwodna.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 lub 3 blistry z folii PVC/PE/PVDC/Al po 10 tabletek, w tekturowym pudełku lub
1 blister z folii PVC/PE/PVDC/Al po 14 tabletek w tekturowym pudełku

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

Bez szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6713

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/201703/2022