

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizanidine Actavis, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera:

4 mg tyzanidyny (w postaci 4,576 mg tyzanidyny chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 200 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tizanidine Actavis to białe, okrągłe tabletki.

Tabletki Tizanidine Actavis 4 mg po jednej stronie mają linię podziału i są oznaczone napisem 'N 63' po drugiej stronie.

Tabletki Tizanidine Actavis 4 mg mogą być podzielone na dwie równe części.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie spastyczności spowodowanej stwardnieniem rozsianym albo urazem lub chorobą rdzenia kręgowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Działanie tyzanidyny na spastyczność osiąga maksimum w ciągu 2 do 3 godzin od podania i jest relatywnie krótkotrwałe. Częstotliwość podawania powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta, a tyzanidynę należy podawać w dawkach podzielonych do 3-4 razy na dobę w zależności od potrzeb pacjenta.

Z powodu istniejących różnic w odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów, należy dokładnie dostosować dawkę. Nie należy przekraczać dawki wywołującej pożądane działanie terapeutyczne.

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 2 mg w dawce pojedynczej, zwiększanej następnie o 2 mg nie częściej niż w odstępach co pół tygodnia. Optymalna odpowiedź na leczenie jest zazwyczaj osiągnięta z dawką dobową od 12 do 24 mg podzieloną na 3 lub 4 równe dawki. Nie należy przekraczać pojedynczej dawki 12 mg. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 36 mg.

Działania niepożądane (patrz punkt 4.8) mogą występować po zastosowaniu dawek terapeutycznych, ale mogą być zminimalizowane przez powolne zwiększanie dawki i dlatego u większości pacjentów nie stanowi to czynnika ograniczającego.

##### *Przerwanie leczenia*

Jeśli istnieje konieczność przerwania leczenia, szczególnie u pacjentów którzy otrzymywali długotrwałe duże dawki, dawkę należy stopniowo zmniejszać (patrz punkt 4.4).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Doświadczenie dotyczące stosowania tyzanidyny u osób w podeszłym wieku jest ograniczone i dlatego stosowanie tyzanidyny nie jest zalecane, chyba że korzyści wynikające z zastosowania tyzanidyny przekraczają ryzyko. Dane farmakokinetyczne sugerują, że klirens nerkowy u osób w podeszłym wieku może być zmniejszony ponad trzykrotnie.

#### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie z zastosowaniem tyzanidyny u osób wieku poniżej 18 lat jest ograniczone. Tyzanidyna nie jest zalecana w tej grupie pacjentów.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min), leczenie należy rozpoczynać dawką 2 mg raz na dobę, a następnie powoli zwiększać dawkę, aż do uzyskania dawki skutecznej. Dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 2 mg zgodnie z tolerancją na produkt i skuteczność. Zaleca się powolne zwiększanie pojedynczej dawki dobowej przed zwiększeniem częstotliwości podawania produktu leczniczego. U pacjentów z niewydolnością nerek należy odpowiednio monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Tyzanidyna jest przeciwwskazana u pacjentów z poważnie zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Tyzanidyna jest metabolizowana w wątrobie, dlatego stosowanie tyzanidyny u pacjentów z poważnie zaburzoną czynnością wątroby jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny oraz silnych inhibitorów CYP1A2 jak np. fluwoksamina lub cyprofloksacyna jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Ostrzeżenia**

##### *Inhibitory cytochromu P450 (CYP)*

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny i inhibitorów CYP1A2 nie jest zalecane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

##### *Niedociśnienie tętnicze*

Podczas leczenia z zastosowaniem tyzanidyny może wystąpić niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8) również jak wynik interakcji z inhibitorem CYP1A2 i (lub) lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 4.5). Obserwowano ciężkie objawy niedociśnienia tętniczego, jak utratę świadomości oraz zapaść naczyniową.

##### *Objawy z odstawienia*

Po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej długotrwale i (lub) w dużych dawkach, i (lub) jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, obserwowano nawracające niedociśnienie tętnicze i tachykardię. W wyjątkowych przypadkach, nawracające niedociśnienie tętnicze może prowadzić do udaru naczyniowego mózgu. Stosowanie tyzanidyny nie należy przerywać nagle, lecz stopniowo (patrz punkt 4.2, 4.5 i 4.8)

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności/niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <25 ml/min), zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 2 mg raz na dobę. Zwiększenie dawki powinno odbywać się stopniowo, w zależności od tolerancji i skuteczności produktu. Jeśli skuteczność nie jest wystarczająco wysoka, w pierwszej kolejności zaleca się zwiększenie dawki raz na dobę przed zwiększeniem częstotliwości podawania produktu.

#### *Zaburzenia sercowo-naczyniowe, wątroby lub nerek*

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, z chorobą tętnicy wieńcowej lub zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Zaleca się regularne badania laboratoryjne oraz EKG podczas leczenia tyzanidyną.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Rzadko obserwowano zaburzenia czynności wątroby w czasie stosowania tyzanidyny w dobowych dawkach do 12 mg. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów wątrobowych w celu ustalenia stanu początkowego oraz wykluczenia istniejącej choroby wątroby lub znacznego zaburzenia czynności wątroby. Przez pierwsze cztery miesiące leczenia należy raz w miesiącu wykonywać testy wątrobowe u wszystkich pacjentów przyjmujących dawkę 12 mg lub większą, a szczególnie u pacjentów, u których występują objawy sugerujące dysfunkcje wątroby/wątrobowe, jak niewyjaśnione nudności, brak łaknienia lub zmęczenie. Leczenie tyzanidyną powinno być przerwane jeśli stężenie aminotransferazy glutaminowo-alaninowej (ang. SGPT - serum glutamic-pyruvic transaminase) w surowicy i (lub) stężenie aminotransferazy glutaminowo-asparaginowej (ang. SGOT -serum glutamic-oxaloacetic transaminase) jest przekroczone około trzech razy ponad normę. Należy odstawić tyzanidynę u pacjentów z objawami porównywalnymi do zapalenia wątroby oraz jeśli występuje żółtaczka.

Produkt leczniczy Tizanidine Actavis zawiera laktozę bezwodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### *Inhibitory CYP*

Jednoczesne stosowanie leków hamujących działanie CYP1A2 może zwiększyć stężenie tyzanidyny w osoczu (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z fluwoksaminą lub cyprofloksacyną, inhibitorami CYP450 1A2 u człowieka, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ powoduje odpowiednio 33-krotne i 10-krotne zwiększenie AUC tyzanidyny. Znaczące klinicznie i przedłużające się niedociśnienie tętnicze może objawiać się sennością, zawrotami głowy oraz zmniejszeniem zdolności psychomotorycznych (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie tyzanidyny z inhibitorami CYP1A2 jak niektóre leki przeciwartymiczne (amiodaron, meksyletyna, propafenon), cymetydyną, niektórymi fluorochinolami (enoksacyna, pefloksacyna, norfloksacyna), rofekoksybem, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi oraz tyklopidyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Zwiększone stężenie tyzanidyny w osoczu może wywołać objawy przedawkowania, w tym przedłużenie QT (c) (patrz również punkt 4.9). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tyzanidyny (w dużych dawkach) z innymi produktami leczniczymi, które wywołują przedłużenie QT (c). Zaleca się wykonywanie EKG.

### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

Tyzanidyna może powodować niedociśnienie tętnicze, może jednocześnie zwiększyć działanie leków przeciwnadciśnieniowych włączając leki moczopędne, należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki obniżające ciśnienie. Należy zachować ostrożność, jeśli tyzanidyna stosowana jest jednocześnie z substancjami blokującymi receptory adrenergiczne lub z digoksyną, ponieważ takie skojarzenie może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego lub bradykardii. U niektórych pacjentów nawracające niedociśnienie tętnicze i tachykardia obserwowane były po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi. W wyjątkowych przypadkach, nawracające niedociśnienie tętnicze może prowadzić do zdarzenia mózgowo-naczyniowego (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dane farmakokinetyczne dotyczące pojedynczej i wielokrotnej dawki tyzanidyny sugerują, że klirens tyzanidyny zmniejszył się o około 50% u kobiet stosujących jednocześnie doustne leki antykoncepcyjne. Chociaż nie przeprowadzono specyficznych badań farmakokinetycznych w celu wyjaśnienia potencjalnych interakcji między doustnymi lekami antykoncepcyjnymi i tyzanidyną, należy uwzględnić możliwość odpowiedzi klinicznej i (lub) działań niepożądanych występujących po zastosowaniu małych dawek tyzanidyny u pacjentek stosujących pigułkę antykoncepcyjną. W badaniach klinicznych nie ma doniesień o znaczących klinicznie interakcjach.

Alkohol lub leki uspokajające lub działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą zwiększyć uspokajające działanie tyzanidyny.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża*

Badania na zwierzętach wskazują na zwiększoną umieralność przed i okołoporodową przy dawkach toksycznych dla matki. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Aż dotychczas nie przeprowadzono badań kontrolowanych u kobiet w ciąży i dlatego tyzanidyny nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że korzyści z jej stosowania wyraźnie przewyższają ryzyko.

##### *Karmienie piersią*

Mimo, że tylko niewielkie ilości tyzanidyny przenikają do mleka zwierzęcego, tyzanidyny nie należy stosować u kobiet w okresie laktacji.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tyzanidyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn: pacjentom odczuwającym senność, zawroty głowy lub jakiegokolwiek objawy niedociśnienia powinno się odradzać wykonywanie zajęć wymagających zwiększonej uwagi, np. prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania według następującego schematu:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko, włączając pojedyncze przypadki ( $< 1/10\ 000$ ), Częstość nieznana (nie może zostać ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane uszeregowane są w kolejności malejącej pod względem ciężkości działania.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego						reakcje uczuleniowe
Zaburzenia psychiczne				omamy*, bezsenność, zaburzenia snu		zaburzenia lękowe
Zaburzenia układu nerwowego		senność**, zawroty głowy**				ból głowy, ataksja
Zaburzenia oka						zaburzenia

						akomodacji w badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o wydłużeniu odstępu QT (patrz punkt 4.9)
Zaburzenia serca		bradykardia, tachykardia (patrz punkt 4.4 i 4.5)				
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnieni e tętnicze**, nadciśnienie z odbicia (patrz punkt 4.4 i 4.5)				
Zaburzenia żołądka i jelit		suchość błony śluzowej jamy ustnej**		nudności**, zaburzenia żołądkowo-jelitowe**		ból brzucha, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	zapalenie wątroby, niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				reakcje alergiczne (np. świąd i wysypka)		świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				osłabienie mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie**				brak apetytu
Badania diagnostyczne		zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi		zwiększenie transaminazy**		

\* Omamy nie mają charakteru psychozy i występują u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki potencjalnie halucynogenne np. antydepresanty

\*\* Po zastosowaniu powolnego zwiększania dawki tyzanidyny, objawy te zazwyczaj nie są poważne i nie wymagają przerwania leczenia.

Po większych dawkach zalecanych w celu leczenia spastyczności mięśni, działania niepożądane zgłaszane po małych dawkach występowały częściej i były bardziej nasilone, ale rzadko miały na tyle ciężki przebieg, aby konieczne było odstawienie produktu.

Może wystąpić dodatkowe działanie niepożądane: splątanie.

### Zespół odstawienny

Nadciśnienie z odbicia i tachykardię obserwowano po nagłym przerwaniu stosowania tyzanidyny, którą stosowano przewlekłe, i (lub) w dużych dawkach dobowych i (lub) jednocześnie z lekami hipotensyjnymi. W skrajnych przypadkach nadciśnienie z odstawienia może prowadzić do zdarzeń naczyniowo - mózgowych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie kliniczne jest ograniczone. W jednym przypadku, powrót do zdrowia dorosłego pacjenta, który przyjął 400 mg tyzanidyny przebiegał bez powikłań. Pacjent otrzymał mannitol i frusemid.

### *Objawy*

Nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, wydłużenie odstępu QT, zawroty głowy, zwężenie źrenic, zespół zaburzeń oddechowych, śpiączka, niepokój ruchowy, senność.

### *Leczenie*

Zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego oraz postępowania powodującego wydalanie niestrawionej substancji z przewodu pokarmowego jak płukanie żołądka lub wielokrotne podawanie dużych dawek węgla aktywowanego. Pacjent powinien być dobrze nawodniony. Zastosowanie wymuszonej diurezy ma na celu przyspieszenie eliminacji tyzanidyny. Następnie należy stosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ mięśniowo-szkieletowy; leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo; inne leki działające ośrodkowo

Kod ATC: M03BX02

Tyzanidyna jest ośrodkowo działającym produktem zwiotczającym mięśnie szkieletowe, którego głównym miejscem działania jest rdzeń kręgowy, gdzie hamuje ona uwalnianie aminokwasów pobudzających, które stymulują receptory N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), to działanie jest przypuszczalnie wynikiem stymulacji receptorów alfa-2. Polisynaptyczne przekazywanie sygnału na poziomie interneuronu kręgowego, odpowiedzialnego za nadmierne napięcie mięśniowe zostaje zahamowane, a napięcie mięśniowe zostaje zmniejszone.

Tyzanidyna nie działa bezpośrednio na mięśnie szkieletowe, połączenia nerwowo-mięśniowe lub na monosynaptyczne odruchy rdzeniowe. Dodatkowo, oprócz właściwości rozluźniających mięśnie, tyzanidyna ma również umiarkowane ośrodkowe działanie przeciwbólowe.

U ludzi tyzanidyna obniża patologicznie zwiększone napięcie mięśniowe, włączając oporność na ruchy bierne oraz zmniejsza skurcze toniczne i kloniczne.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie*

Tyzanidyna wchłaniana jest szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie po podaniu.

#### *Dystrybucja*

Tyzanidyna jest wiązana z białkami osocza jedynie w około 30%, w badaniach na zwierzętach wykazano, że łatwo przenika barierę krew-mózg. Średnia objętość dystrybucji (ang. VSS - steady-state volume) po podaniu dożylnym wynosi 2,6 l/kg.

### *Metabolizm*

Tyzanidyna dobrze się wchłania, ale ze względu na znaczący metabolizm pierwszego przejścia średnia absolutna dostępność biologiczna wynosi zaledwie 34% po podaniu dożylnym. Tyzanidyna jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Tyzanidyna jest metabolizowana *in vitro* przede wszystkim przez cytochrom P450 1A2.

### *Wydalanie*

Metabolity wydalone są przez nerki (około 70% podanej dawki) i są nieaktywne. Wydalenie nerkowe wynosi około 53% po pojedynczej dawce 5 mg i 66% po podaniu 4 mg trzy razy na dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 2 do 4 godzin.

### *Liniowość*

Tyzanidyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek 4 do 20 mg. Niewielkie różnice międzyosobnicze dla parametrów farmakokinetycznych ( $C_{max}$  i AUC) ułatwiają wiarygodne oszacowanie stężenia w osoczu po podaniu doustnym.

### *Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów*

Płeć nie wpływa na farmakokinetyczne parametry tyzanidyny.

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $> 25$  ml/min) maksymalne średnie stężenie w osoczu jest dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników. Końcowy okres półtrwania jest również wydłużony do około 14 godzin, co powoduje większe (około sześciokrotnie) wartości AUC (patrz punkt 4.4)

### *Przyjmowanie pokarmu*

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma znaczącego wpływu na profil farmakokinetyczny tyzanidyny.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Ostra toksyczność*

Tyzanidyna wykazuje małą ostrą toksyczność. Objawy przedawkowania obserwowano u zwierząt po przyjęciu pojedynczej dawki  $> 40$  mg/kg i związane były z farmakologicznym działaniem substancji.

### *Toksyczność po dawce wielokrotnej*

Działanie toksyczne tyzanidyny związane jest z działaniem farmakologicznym. Po dawkach 24 i 40 mg/kg na dobę w badaniach toksyczności subchronicznej i przewlekłej u gryzoni, działanie agonistów powodowało stymulację ośrodkowego układu nerwowego np. pobudzenie ruchowe, agresję, drżenie i drgawki.

Oznaki takie jak uspokojenie polekowe i ataksja obserwowano często po podaniu małych dawek w badaniu toksyczności podostrej i przewlekłej u psów. Oznaki te związane z działaniem miotonicznym substancji zaobserwowano przy dawkach 1 do 4 mg/kg na dobę w 13-tygodniowym badaniu u psów oraz po dawce 1,5 mg/kg na dobę w 52-tygodniowym badaniu.

Wydłużenie odstępu QT i bradykardia obserwowane były w badaniu toksyczności przewlekłej u psów po dawkach 1 mg/kg na dobę i większych.

W badaniu toksyczności przewlekłej u szczurów obserwowano zanik siatkówki oraz zmętnienie rogówki. Nie obserwowano działań niepożądanych u szczurów po dawkach poniżej 1 mg/kg na dobę.

Nieznaczone zwiększenie aktywności aminotransferaz obserwowano w wielu badaniach toksyczności po zastosowaniu dużych dawek. Nie jest to związane z wynikami histopatologicznymi w wątrobie.

### *Mutagenność*

W próbach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono potencjału mutagenicznego tyzanidyny.

### *Rakotwórczość*

W dwóch długotrwałych badaniach u myszy (78 tygodni) i szczurów (104 tygodnie), po dawce do 9 mg/kg na dobę u szczurów i do 16 mg/kg na dobę u myszy nie stwierdzono potencjału rakotwórczego. Po zastosowaniu dawek odpowiadających maksymalnej tolerowanej dawce, w oparciu o redukcję szybkości wzrastania, nie zaobserwowano patologii neoplastycznej ani pre-neoplastycznej powiązanej z leczeniem.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Nie obserwowano embriotoksycznego i teratogennego działania tyzanidyny u ciężarnych samic szczurów i królików po dawkach do 30 mg/kg na dobę. Jednak dawki od 10 do 100 mg/kg na dobę u szczurów były toksyczne i powodowały opóźnienie rozwoju płodu tj. mniejszą masę ciała płodu oraz opóźnienie kostnienia szkieletu.

Zwiększona śmiertelność okołourodzeniowa w wyniku przedłużonej ciąży i wpływu na poród występuje po dawkach 10 i 30 mg/kg na dobę u samic szczurów, od czasu przed kojarzeniem do oseska lub od późnej ciąży do odstawienia karmienia. Działanie to przypisywane jest farmakologicznym działaniom tyzanidyny. Po dawce 3 mg/kg na dobę nie występują takie działania, jednak zanotowano stan uspokojenia polekowego u samic.

Zaobserwowano przenikanie tyzanidyny i (lub) jej aktywnych metabolitów 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**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Białe blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10, 28, 30, 34, 84, 90, 91, 98, 100, 105, 120 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður



Islandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16901

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.2010

Data przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014

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

21.06.2016