

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizagelan, 2 mg, tabletki

Tizagelan, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tizagelan, 2 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera: 2 mg tyzanidyny (w postaci 2,29 mg tyzanidyny chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera: 106,79 mg laktozy jednowodnej i 11,76 mg sacharozy.

Tizagelan, 4 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera: 4 mg tyzanidyny (w postaci 4,57 mg tyzanidyny chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera: 104,51 mg laktozy jednowodnej i 11,76 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tizagelan, 2 mg, tabletki

Tabletki koloru białego do żółtawego, o średnicy 8 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie. Tabletki mogą być podzielone na dwie równe dawki.

Tizagelan, 4 mg, tabletki

Tabletki koloru białego do żółtawego, o średnicy 8 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału w kształcie krzyża po jednej stronie.

Tabletki mogą być podzielone na dwie lub cztery równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Skurcze mięśni szkieletowych

- związane z zaburzeniami statycznymi i czynnościowymi kręgosłupa (zespoły szyjno-lędźwiowe),
- po zabiegach chirurgicznych na narządzie ruchu, m.in. przepuklina dysku lub zaburzenia stawu biodrowego.

##### Spastyczność spowodowana zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak

- stwardnienie rozsiane, przewlekła mielopatia, choroba zwyrodnieniowa rdzenia kręgowego, udary mózgowo-naczyniowe i porażenie mózgowie.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tizagelan ma wąski indeks terapeutyczny i dużą zmienność między pacjentami w stężeniach tyzanidyny w osoczu. Dlatego ważne jest indywidualne dostosowanie dawki. Mała dawka początkowa 2 mg trzy razy na dobę może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dawkę należy zwiększać stopniowo i ostrożnie, zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta i odpowiedzią terapeutyczną.

### Dawkowanie

#### **Skurcze mięśni szkieletowych**

Zalecana dawka to 2-4 mg 3 razy na dobę.

W ciężkich przypadkach można podać dodatkową dawkę 2-4 mg, najlepiej późnym wieczorem w celu zmniejszenia działania uspokajającego.

#### **Spastyczność spowodowana zaburzeniami neurologicznymi**

Początkowa dawka dobowa nie powinna przekraczać 6 mg w 3 dawkach podzielonych. Dawkę tę można zwiększać stopniowo o 2-4 mg w odstępach co pół tygodnia lub cały tydzień.

Optymalną odpowiedź terapeutyczną uzyskuje się zwykle po dawce dobowej od 12 do 24 mg, podzielonej na 3-4 równe dawki w ciągu doby.

Całkowita dawka dobowa nie powinna przekraczać 36 mg.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tyzanidyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane są ograniczone. Nie zaleca się stosowania tyzanidyny u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Doświadczenie z tyzanidyną u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.

W tej grupie pacjentów dawka początkowa powinna być jak najmniejsza i powinna być pomалу zwiększana, zgodnie z tolerancją i skutecznością.

#### *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 skutecznością. 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 i 5.2)

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Tyzanidyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężko zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.3).

W tej grupie pacjentów dostępne są tylko ograniczone dane. Tyzanidyna jest metabolizowana głównie w wątrobie (patrz punkt 5.2). Jej stosowanie wiąże się z odwracalnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8). Tyzanidynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka początkowa powinna być jak najmniejsza i powinna być pomалу zwiększana, zgodnie z tolerancją i skutecznością.

### Przerwanie leczenia

Jeśli istnieje konieczność przerwania leczenia, szczególnie u pacjentów którzy otrzymywali długotrwale duże dawki, dawkę należy zmniejszać stopniowo. Ma to na celu zapobieganie lub zmniejszanie ryzyka nadciśnienia tętniczego z odbicia i tachykardii (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina lub cyprofloksacyna (patrz punkt 4.5)

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Inhibitory CYP1A2

Ze względu na potencjalne interakcje leków tyzanidyna jest przeciwwskazana u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP1A2, takie jak fluwoksamina lub cyprofloksacyna (patrz punkt 4.3).

Działania niepożądane, takie jak niedociśnienie tętnicze, bradykardia lub nadmierna senność mogą wystąpić, gdy tyzanidyna jest przyjmowana z innymi inhibitorami CYP1A2 (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania, chyba że konieczność leczenia tyzanidyną jest klinicznie uzasadniona. W takim przypadku tyzanidynę należy stosować ostrożnie.

#### Niedociśnienie

Tyzanidyna jest agonistą  $\alpha_2$ -adrenergicznym, który może powodować niedociśnienie. Omdlenie zostało zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Prawdopodobieństwo znacznego niedociśnienia można zminimalizować przez dostosowanie dawki i skupienie uwagi na objawach przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia przed zwiększeniem dawki. Ponadto pacjenci przechodzący z pozycji leżącej do wyprostowanej mogą być narażeni na zwiększone ryzyko niedociśnienia i działania ortostatycznego (patrz punkt 4.5).

#### Zespół z odstawienia

Działania niepożądane związane z odstawieniem obejmują nadciśnienie tętnicze z odbicia, tachykardię i hipertonię. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia tych reakcji, szczególnie u pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki (20 do 28 mg na dobę) przez długi czas (9 tygodni lub dłużej) lub którzy jednocześnie mogą przyjmować leki narkotyczne, dawkę należy zmniejszać powoli (2 do 4 mg na dobę).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ w związku ze stosowaniem tyzanidyny zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, ale rzadko w dawkach dobowych do 12 mg, zaleca się comiesięczne monitorowanie testów czynności wątroby przez pierwsze cztery miesiące u pacjentów otrzymujących dawki 12 mg i większe oraz u pacjentów, u których wystąpią objawy kliniczne sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak niewyjaśnione nudności, jadłowstręt lub zmęczenie. Leczenie tyzanidyną należy przerwać, jeśli stężenie SGPT (ang. serum glutamic-pyruvic transaminase) i (lub) SGOT (ang. serum glutamic-oxaloacetic transaminase) utrzymuje się trzykrotnie powyżej górnej granicy normy. Stosowanie tyzanidyny należy przerwać u pacjentów z objawami odpowiadającymi zapaleniu wątroby lub w przypadku wystąpienia żółtaczki.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, chorobą wieńcową lub zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Podczas leczenia tyzanidyną zalecane jest regularne monitorowanie klinicznych parametrów laboratoryjnych i EKG.

#### Zaburzenia czynności nerek

Tyzanidynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min), ponieważ klirens jest zmniejszony o ponad 50%. U tych pacjentów podczas dostosowywania dawki należy zmniejszyć poszczególne dawki. Jeśli wymagane są większe dawki, należy zwiększać dawki indywidualne, a nie częstotliwość dawkowania. Tych pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia lub nasilenia często występujących działań niepożądanych (suchość błony śluzowej

jamy ustnej, senność, osłabienie i zawroty głowy) jako wskaźników potencjalnego przedawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Sedacja

Tyzanidyna może powodować sedację, która może zakłócać codzienną aktywność. W badaniach z dawką wielokrotną częstość występowania sedacji u pacjentów była najwyższa po pierwszym tygodniu dostosowywania dawki, a następnie pozostawała stabilna przez czas trwania fazy podtrzymującej badania.

#### Halucynozą/Objawy podobne do objawów psychiatrycznych

Stosowanie tyzanidyny wiąże się z halucynacjami. Powstałe halucynacje wzrokowe lub urojenia zgłoszono u 5 ze 170 pacjentów (3%) w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych w Ameryce Północnej. Większość pacjentów miała świadomość, że wydarzenia były nierealne. U jednego pacjenta rozwinęła się psychoza powiązana z halucynacjami. Jeden z tych 5 pacjentów miał problemy przez co najmniej 2 kolejne tygodnie po odstawieniu tyzanidyny. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią halucynacje.

#### Reakcje nadwrażliwości

Tyzanidyna może powodować anafilaksję. Zgłaszano objawy przedmiotowe i podmiotowe, w tym zaburzenia oddychania, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy gardła i języka. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji alergicznych oraz poinstruować, aby w przypadku ich wystąpienia przegrali podawanie tyzanidyny i natychmiast udali się do lekarza.

#### Produkt Tizagelan zawiera laktozę

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Produkt Tizagelan zawiera sacharozę

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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

#### Inhibitory CYP1A2

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina lub cyprofloksacyna, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Fluwoksamina lub cyprofloksacyna zwiększają ekspozycję na tyzanidynę średnio od 10 do 33 razy. Hipotensyjne i uspokajające działanie tyzanidyny może znacznie wzrosnąć.

Jednoczesne stosowanie tyzanidyny z innymi inhibitorami CYP1A2 może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia tyzanidyny w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tyzanidyny z innymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak niektóre leki przeciwaritmiczne (amiodaron, meksyletyna, propafenon i werapamil), cymetydyna, famotydyna, niektóre fluorochinolony (enoksacyna, pefloksacyna, norfloksacyna), rofekoksylb, acyklowir i tiklopidyna. Jeśli ich zastosowanie jest klinicznie konieczne, pacjentów należy ściśle monitorować. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, bradykardia lub nadmierna senność, leczenie tyzanidyną należy ograniczyć lub przerwać.

#### Doustne leki antykoncepcyjne

Złożone hormonalne leki antykoncepcyjne umiarkowanie zwiększają stężenie tyzanidyny i mogą nasilać jej działania niepożądane. Jeśli jednoczesne stosowanie jest klinicznie konieczne i jeśli wystąpią działania niepożądane, takie jak niedociśnienie tętnicze, bradykardia lub nadmierna senność, leczenie tyzanidyną należy ograniczyć lub przerwać.

### Induktory CYP1A2

W przeciwieństwie do inhibitorów CYP1A2, induktory CYP1A2 mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia tyzanidyny w surowicy.

### Ryfampicyna

Wydaje się, że ryfampicyna jest jedynie słabym lub umiarkowanym induktorem CYP1A2. Znaczenie kliniczne jest niejasne. Może być konieczne niewielkie zwiększenie dawki, jeśli ryfampicyna jest podawana osobom przyjmującym tyzanidynę.

### Leki wydłużające odstęp QT

Jednoczesne stosowanie więcej niż jednego leku wydłużającego odstęp QT zwiększa ryzyko wystąpienia *torsade de pointes*. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tyzanidyny.

### Leki przeciwnadciśnieniowe

Ponieważ tyzanidyna może wywoływać niedociśnienie tętnicze, może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, w tym leków moczopędnych, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących leki obniżające ciśnienie krwi.

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tyzanidyny z substancjami blokującymi receptory beta-adrenergiczne lub digoksyną, ponieważ połączenie to może nasilać niedociśnienie krwi lub bradykardię (patrz punkt 4.4).

### Inne leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy

Uspokajające działanie tyzanidyny z lekami działającymi depresyjnie na OUN (np. benzodiazepiny, opioidy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) może się sumować. Pacjentów, którzy przyjmują tyzanidynę z innym lekiem o depresyjnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, należy monitorować pod kątem objawów nadmiernej sedacji.

### Alkohol

Alkohol zwiększa całkowitą ilość tyzanidyny we krwi. Wiązało się to z nasileniem działań niepożądanych tyzanidyny. Działanie tyzanidyny i alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy sumuje się.

### Palenie

Palenie zmniejsza stężenie tyzanidyny w osoczu.

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

### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tyzanidyny w ciąży.

Dlatego tyzanidyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

### Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania tyzanidyny dla niemowląt karmionych piersią matek stosujących tyzanidynę jest nieznane. Tyzanidynę i (lub) jej metabolity wykryto w mleku gryzoni (patrz punkt 5.3). Dlatego tyzanidyny nie należy stosować u matek karmiących piersią, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

### Płodność

Badania reprodukcyjne na szczurach i królikach wskazują, że tyzanidyna nie ma potencjału embrionalnego ani teratogennego, ale w dawkach toksycznych dla matki, 10-100 mg/kg na dobę, tyzanidyna może opóźnić rozwój płodu ze względu na jej działanie farmakodynamiczne.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tyzanidyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom odczuwającym senność lub zawroty głowy należy odradzić wykonywanie czynności wymagających wysokiego stopnia czujności.

## 4.8 Działania niepożądane

### a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stwierdzono, że wiele działań niepożądanych jest związanych z dawką i wydaje się, że powolne zwiększanie dawki zmniejsza częstość ich występowania.

W przypadku małych dawek, takich jak zalecane w celu złagodzenia bolesnych skurczów mięśni, zgłaszano senność, zmęczenie, zawroty głowy, suchość w ustach, obniżone ciśnienie krwi, nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwykle jako łagodne i przemijające działania niepożądane.

Po większych dawkach zalecanych w leczeniu spastyczności, działania niepożądane zgłaszane po małych dawkach są częstsze i bardziej nasilone, ale rzadko na tyle ciężkie, aby wymagały przerwania leczenia.

### b) 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko, ( $< 1/10000$ ), 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    | Bardzo często               | Często  | Niezbyt często | Częstość nieznana   |
|------------------------------------|-----------------------------|---|----------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze |                             |   |                | Zakażenia<br>Katar<br>Zapalenie gardła  |
| Zaburzenia układu immunologicznego |                             |   |                | Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, Obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka <sup>(1)</sup>                  |
| Zaburzenia psychiczne              | Zaburzenia snu,<br>Bezsenna |   |                | Splątanie <sup>(1)</sup><br>Nerwowość<br>Omamy <sup>(1)</sup>   |
| Zaburzenia układu nerwowego        |                             | Senność,<br>Ospałość,<br>Zawroty głowy <sup>(2)</sup><br>Zmęczenie <sup>(2)</sup> |                | Ból głowy,<br>Ataksja,<br>Dyskineza,<br>Dyzartria,<br>Omdlenie <sup>(1)</sup><br>Zawroty głowy <sup>(1)</sup> |
| Zaburzenia oka                     |                             |   |                | Zaburzenia akomodacji,<br>Niewyraźne widzenie <sup>(1)</sup>  |

|   |   |  |  |   |
|---|---|--|--|---|
| Zaburzenia serca  |   | Bradykardia,<br>Tachykardia            |  | Wydłużenie odstępu QT <sup>(1)</sup>  |
| Zaburzenia naczyniowe   |   | Niedociśnienie tętnicze <sup>(2)</sup> |  |   |
| Zaburzenia żołądka i jelit  | Suchość błony śluzowej jamy ustnej <sup>(2)</sup> ,<br>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe <sup>(2)</sup> | Nudności <sup>(2)</sup>                |  | Ból brzucha,<br>Wymioty,<br>Zaparcia  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych  |   |  |  | Zapalenie wątroby <sup>(1)</sup> ,<br>Niewydolność wątroby <sup>(1)</sup>                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej  |   |  |  | Świąd <sup>(1)</sup> ,<br>Wysypka <sup>(1)</sup> ,<br>Zapalenie skóry <sup>(1)</sup>                  |
| Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej   | Osłabienie mięśni   |  |  |   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych   |   |  |  | Częstomocz,<br>Zakażenie dróg moczowych   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania   |   |  |  | Anoreksja,<br>Astenia <sup>(1)</sup> ,<br>Zespół odstawienia <sup>(1)</sup> ,<br>Choroba grypopodobna |
| Badania diagnostyczne   |   | Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |   |
| (1) Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu<br>(2) Po powolnym zwiększaniu dawki tyzanidyny działania te zwykle nie są na tyle ciężkie, aby wymagały przerwania leczenia. |   |  |  |   |

#### c) Opis wybranych działań niepożądanych

##### Omamy

Omamy są samoograniczające się, bez objawów psychozy, i niezmiennie występowały u pacjentów jednocześnie przyjmujących potencjalnie halucynogenne substancje, m.in. leki przeciwdepresyjne.

##### Zespół z odstawienia

Nadciśnienie z odbicia i tachykardię obserwowano po nagłym odstawieniu tyzanidyny stosowanej przewlekłe i (lub) w dużych dawkach dobowych i (lub) jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi. W skrajnych przypadkach nadciśnienie tętnicze z odbicia może prowadzić do udaru naczyniowo-mózgowego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### d) Dzieci i młodzież

Spontaniczne zgłoszenia działań niepożądanych porównano w bazie danych klinicznych działań niepożądanych u dzieci (w wieku ≤ 16 lat; n = 99) i dorosłych (w wieku > 16 lat; n = 1 153). Ogólne bezpieczeństwo stosowania tyzanidyny w grupie pediatrycznej wydawało się dobre; jednak profil działań niepożądanych różnił się od tego u dorosłych. Najczęstszymi klasami działań niepożądanych u dzieci były zaburzenia psychiczne (52,5%), następnie zaburzenia układu nerwowego (29,3%) i

zaburzenia żołądkowo-jelitowe (16,2%), natomiast najczęstszymi klasami działań niepożądanych u dorosłych były zaburzenia układu nerwowego (42,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (28,6%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (21,3%). Poważne zdarzenia niepożądane występowały znacznie rzadziej u dzieci niż u dorosłych (19,2% vs 45,9%).

#### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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.

#### Objawy

Mogą wystąpić: 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 ponieważ oczekuje się, że wymuszona diureza przyspieszy eliminację 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

Dokładny mechanizm działania tyzanidyny nie został w pełni wyjaśniony. Uważa się, że działanie farmakodynamiczne tyzanidyny jest przede wszystkim związane z jej właściwościami agonisty receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego, chociaż jej wiązanie z receptorem imidazoliny może odgrywać pewną rolę. Wydaje się, że dominujące działanie tyzanidyny występuje presynaptycznie w rdzeniu kręgowym poprzez zmniejszenie uwalniania pobudzających aminokwasów glutaminianu i asparaginianu z presynaptycznego zakończenia interneuronów rdzeniowych. Istnieją pewne dowody na działanie postsynaptyczne na receptory aminokwasów pobudzających.

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 jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest około 1 godziny po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi około 34% z powodu silnego metabolizmu pierwszego przejścia. Średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) tyzanidyny wynosi 12,3 ng/ml po pojedynczym podaniu i 15,6 ng/ml po wielokrotnym podaniu 4 mg tyzanidyny. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na profil farmakokinetyczny tyzanidyny. Pokarm zwiększa  $C_{max}$  o około jedną trzecią, ale nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC). Wzrost  $C_{max}$  nie jest uważany za klinicznie istotny.

#### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (ang. VSS) po podaniu dożylnym wynosi 2,6 l/kg. Tyzanidyna wiąże się w 30% z białkami osocza. Tyzanidyna ma liniową farmakokinetykę w zakresie dawek 1-20 mg.

#### Metabolizm

Tyzanidyna podlega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w wątrobie (około 95%). Tyzanidyna jest metabolizowana *in vitro* głównie przez CYP1A2. Wydaje się, że metabolity są nieaktywne.

#### Eliminacja

Okres półtrwania tyzanidyny z osocza wynosi od 2 do 4 godzin. Metabolity są wydalane głównie przez nerki (około 70% dawki). Tylko niewielka część substancji czynnej jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem (około 4,5%).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min) maksymalne średnie stężenia w osoczu były dwukrotnie wyższe niż u zdrowych ochotników. Również końcowy okres półtrwania został wydłużony do około 14 godzin, co spowodowało znaczący (średnio około 6-krotny) wzrost biodostępności (AUC).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań z tą grupą pacjentów. Ponieważ tyzanidyna jest metabolizowana głównie w wątrobie przez CYP1A2, zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej. Tyzanidyna jest przeciwwskazana u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tyzanidyny. Ponieważ tyzanidyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby będą miały istotny wpływ na farmakokinetykę tyzanidyny.

##### *Dzieci i młodzież*

Tyzanidyny nie oceniano w tej grupie pacjentów.

##### *Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie przeprowadzono żadnego specyficznego badania farmakokinetycznego w celu zbadania wpływu wieku. Porównanie krzyżowych badań danych farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki 6 mg tyzanidyny wykazało, że młodsi pacjenci eliminowali lek 4-krotnie szybciej niż osoby w podeszłym wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stwierdzono, że tyzamidyna przenika do mleka karmiących szczurów przy stosunku stężenia mleka do krwi wynoszącym 1,8:1.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Makrogol 4000  
Kwas stearynowy  
Sacharoza  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Nieprzezroczyste blistry z folii PVC/PVDC/PVC/Aluminium zawierające 10, 30, 60, 90, 100 lub 120 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 27006; 27007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.04.2022

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

02.08.2023