

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Chordyna, 2 mg, tabletki

Chordyna, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Chordyna, 2 mg, tabletki

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Chordyna, 4 mg, tabletki

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Chordyna, 2 mg, tabletki

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

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Chordyna, 4 mg, tabletki

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

Tabletkę można podzielić 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 układzie mięśniowo-szkieletowym, np. przepuklinie dysku lub schorzeniach stawu biodrowego.

Spastyczność spowodowana zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak

- stwardnienie rozsiane, przewlekła mielopatia, choroba zwyrodnieniowa rdzenia kręgowego, udar mózgu i porażenie mózgowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Chordyna 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 dobową 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 dobową 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 pomału zwiększana, zgodnie z tolerancją i skutecznością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 25 mL/min), leczenie należy rozpoczynać od dawki 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. W celu poprawy skuteczności zaleca się powolne zwiększanie pojedynczej dawki dobowej przed zwiększeniem częstości podawania produktu leczniczego. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, czynność ta powinna być odpowiednio monitorowana (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Tyzanidyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 nieprawidłowościami 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 pomału 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 tętnicze

Tyzanidyna jest agonistą α_2 -adrenergicznym, który może powodować niedociśnienie tętnicze. Omdlenie zostało zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. Prawdopodobieństwo znacznego niedociśnienia tętniczego można zminimalizować przez dostosowanie dawki i skupienie uwagi na objawach przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia tętniczego przed zwiększeniem dawki. Ponadto pacjenci przechodzący z pozycji leżącej do pozycji stojącej mogą być narażeni na zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego 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 AlAT (aminotransferazy alaninowej) i (lub) AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) 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 psychotycznych

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. U jednego spośród tych 5 pacjentów zaburzenia utrzymywały się przez co najmniej 2 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 po pomoc medyczną.

Chordyna zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Chordyna zawiera sacharozę

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować 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 przeciwwarytmiczne (amiodaron, meksyletyna, propafenon i werapamil), cymetydyna, famotydyna, niektóre fluorochinolony (enoksacyna, pefloksacyna, norfloksacyna), rofekoksyl, 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 ustalone dawki tyzanidyny.

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 tętnicze 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 mc. na dobę, tyzanidyna może opóźniać 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 jamie ustnej, 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

Poniższa tabela przedstawia częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania zostały zdefiniowane 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 $< 1/1\,000$), bardzo rzadko, ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość 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, katar, zapalenie gardła
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka ⁽¹⁾
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu, bezsenność			splątanie ⁽¹⁾ , nerwowość, omamy ⁽¹⁾
Zaburzenia układu nerwowego		senność, ospałość, zawroty głowy ⁽²⁾ , zmęczenie ⁽²⁾		ból głowy, ataksja, dyskineza, dyzartria, omdlenie ⁽¹⁾ , zawroty głowy ⁽¹⁾
Zaburzenia oka				Zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie ⁽¹⁾
Zaburzenia serca		Bradykardia, tachykardia		Wydłużenie odstępu QT ⁽¹⁾

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze ⁽²⁾		
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej ⁽²⁾ , zaburzenia żołądkowo-jelitowe ⁽²⁾	Nudności ⁽²⁾		Wymioty, ból brzucha, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby ⁽¹⁾ , niewydolność wątroby ⁽¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Świąd ⁽¹⁾ , wysypka ⁽¹⁾ , zapalenie skóry ⁽¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Częstomocz, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Anoreksja, astenia ⁽¹⁾ , zespół odstawienia ⁽¹⁾ , choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie ciśnienia krwi	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
⁽¹⁾ Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu ⁽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, np. 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 osób dorosłych (w wieku > 16 lat; n = 1 153).

Ogólne bezpieczeństwo stosowania tyzanidyny u dzieci i młodzieży wydawało się dobre; jednak profil działań niepożądanych różnił się od tego u osób dorosłych. Najczęstszymi klasami działań niepożądanych u dzieci były zaburzenia psychiczne (52,5%), następnie zaburzenia układu nerwowego (29,3%) zaburzenia żołądkowo-jelitowe (16,2%), natomiast najczęstszymi klasami działań niepożądanych u osób 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 osób 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 połykanej 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 α_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 osiągane 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 wydalone 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 tyzandyna 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 produktu leczniczego.

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

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg – pozwolenie nr:
4 mg – pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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