

# **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Tizanidin Teva 2 mg tablete

Tizanidin Teva 4 mg tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

2 mg: Ena tableta vsebuje 2 mg tizanidina (v obliki tizanidinijevega klorida).

4 mg: Ena tableta vsebuje 4 mg tizanidina (v obliki tizanidinijevega klorida).

Pomožne snovi:

2 mg: Ena tableta vsebuje 57,910 mg brezvodne laktoze.

4 mg: Ena tableta vsebuje 115,82 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

tableta

2 mg: Bele do sivo bele, bikonveksne, okrogle tablete s premerom 6 mm ter z vgravirano oznako »T2« na eni strani in zarezo na drugi strani.

4 mg: Bele do sivo bele, bikonveksne, okrogle tablete s premerom 9 mm ter z vgravirano oznako »T4« na eni strani in križno zarezo na drugi strani.

Zareza je prisotna le za lažje lomljenje tablete, kar naj bi olajšalo požiranje in ni namenjena deljenju odmerka na enake dele.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje spastičnosti v povezavi z multiplo sklerozo ali s poškodbo oziroma boleznijo hrbtenjače.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

za peroralno uporabo

Tizanidin doseže največji učinek na spastičnost znotraj 2-3 ur od odmerjanja in ima kratek čas delovanja. Čas in pogostnost odmerjanja je zato potrebno prilagoditi posamezniku, tizanidin pa je potrebno dajati v deljenih odmerkih, do 3-4 krat na dan, odvisno od potreb posameznega bolnika. Med posameznimi bolniki obstaja precejšnja razlika v odzivu na zdravilo, zato je potrebno skrbno prilagajanje odmerka.

Potrebna je previdnost, da ne prekoračimo odmerka, ki zagotavlja želeni terapevtski učinek.

Običajno začnemo z enkratnim 2 mg odmerkom, ki ga povečujemo v korakih po 2 mg, v intervalih, ki niso krajši od polovice tedna. Najboljši terapevtski odziv običajno dosežemo z dnevnim odmerkom med 12 mg in 24 mg, ki naj ga bolnik vzame v 3 do 4 enakih, ločenih odmerkih. Enkratni odmerki ne smejo presežati 12 mg. Celotni dnevni odmerek pa naj ne presega 36 mg.

Pri terapevtskih odmerkih se lahko pojavijo neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), ki pa jih lahko zmanjšamo s počasnim prilagajanjem odmerka, zato pri veliki večini bolnikov le-ti niso omejujoč dejavnik.

#### *Prenehanje zdravljenja*

Če je potrebno zdravljenje prekiniti, je treba počasi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4), še posebej pri bolnikih, ki dalj časa dobivajo visoke odmerke.

#### *Starejši bolniki*

Izkušnje pri starejših bolnikih so omejene, zato uporaba tizanidina pri njih ni priporočljiva, razen če koristi nedvomno odtehtajo tveganje. Farmakokinetični podatki kažejo, da je lahko ledvični očistek pri starejših bolnikih do trikrat manjši kot običajno.

#### *Otroci in mladostniki*

Izkušnje s tizanidinom pri bolnikih, mlajših od 18 let so omejene. Uporabe tizanidina pri teh bolnikih ne priporočamo.

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih, z oslABLJENIM delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $< 25$  ml/min) je potrebno pričeti zdravljenje z odmerkom 2 mg enkrat na dan, nato pa je potrebno počasno prilagajanje odmerka, da dosežemo učinkoviti odmerek. Odmerek moramo zviševati po korakih po največ 2 mg, odvisno od prenašanja zdravila in od izrazitosti njegovega učinka. Priporočljivo je počasno povečevanje enkratnega dnevnega odmerka, preden povečamo pogostnost jemanja zdravila. Pri teh bolnikih je potrebno primerno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Tizanidin je kontraindiciran pri bolnikih s pomembno okvarjenim jetrnim delovanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba tizanidina je kontraindicirana pri bolnikih s pomembno okvaro jetrnega delovanja, ker se tizanidin v veliki meri presnavlja v jetrih.

Sočasna uporaba tizanidina in močnih inhibitorjev CYP1A2, kot sta fluvoksamin ali ciprofloksacin, je kontraindicirana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preobčutljivost za tizanidin ali katerokoli pomožno snov.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### *Zaviralci citokroma P<sub>450</sub> (CYP)*

Sočasna uporaba tizanidina in zaviralcev CYP1A2 ni priporočljiva (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

##### *Hipotenzija*

Hipotenzija se lahko pojavi med zdravljenjem s tizanidinom (glejte poglavje 4.8) in tudi kot rezultat medsebojnega delovanja z zaviralci CYP1A2 in/ali antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Opazili so tudi hude znake hipotenzije, kot sta izguba zavesti in cirkulatorni kolaps.

##### *Odtegnitveni sindrom*

Po nenadni odtegnitvi tizanidina so opazili povratno (rebound) hipotenzijo in tahikardijo, če so bolniki jemali tizanidin kronično in/ali v visokih dnevni odmerkih in/ali sočasno z antihipertenzivnimi zdravili. V skrajnih primerih lahko povratna hipotenzija vodi do možgansko-žilnega infarkta. Jemanja tizanidina ne smemo prekiniti nenadoma, temveč postopno (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

##### *Uporaba pri ledvični okvari*

Bolniki z ledvično okvaro lahko potrebujejo nižje odmerke, zato je potrebna previdnost, kadar uporabljamo tizanidin pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.2).

##### *Srčnožilne, jetrne ali ledvične bolezni*

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, boleznijo koronarnih arterij ali ledvičnimi oziroma jetrnimi boleznimi je potrebna previdnost. Med zdravljenjem s tizanidinom priporočamo redno spremljanje kliničnih laboratorijskih preiskav in EKG-ja.

##### *Motnje jetrnega delovanja*

V povezavi s tizanidinom so poročali o motnjah jetrnega delovanja. Priporočamo, da pred pričetkom zdravljenja pri vseh bolnikih opravite teste jetrnega delovanja, zato da boste določili osnovne vrednosti in izključili predhodno jetrno bolezen ali pomembno okvarjeno jetrno delovanje. Teste jetrnega delovanja morate nato spremljati mesečno prve štiri mesece zdravljenja pri vseh bolnikih in pri bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi, ki nakazujejo motnje jetrnega delovanja, kot so nepojasnjena slabost, anoreksija ali utrujenost. Če so serumske vrednosti SGPT (serumska glutamin-piruvična transaminaza oz. ALT) in/ali SGOT (serumska glutamin oksalocetna transaminaza oz.

AST) nenehno višje kot je trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti, je potrebno zdravljenje s tizanidinom prekiniti. Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na hepatitis ali pri pojavu zlatenice je potrebno prekiniti zdravljenje s tizanidinom.

To zdravilo vsebuje brezvodno laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### *Zaviralci CYP*

Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, za katera je znano, da zavirajo aktivnost CYP1A2, se lahko povišajo plazemske koncentracije tizanidina (glejte poglavje 5.2). Sočasno jemanje tizanidina in fluvoksamina ali ciprofloksacina (oba sta zaviralca CYP1A2 pri človeku) je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), saj je sočasno zdravljenje s fluvoksaminom povzročilo 33-kratno, sočasno zdravljenje s ciprofloksacinom pa 10-kratno povečanje AUC tizanidina. Klinično pomembna in podaljšana hipotenzija lahko povzroči somnolenco, omotičnost in zmanjšano psihomotorično delovanje (glejte poglavje 4.4). Sočasno jemanje tizanidina in drugih zaviralcev CYP1A2, kot so antiaritmiki (amiodaron, meksiletin in propafenon), cimetidin, nekateri fluorokinoloni (enoksacin, pefloksacin, norfloksacin), rofekoksib, peroralni kontraceptivi in tiklopidin, ni priporočeno (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna, kadar se predpisuje tizanidin skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo QT interval. Priporoča se spremljanje EKG.

##### *Antihipertenzivi*

Tizanidin lahko povzroči hipotenzijo, zato lahko okrepi učinek antihipertenzivnih zdravil, vključno z diuretiki. Zaradi tega je potrebna previdnost pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za zniževanje krvnega tlaka. Previdnost je potrebna tudi, kadar uporabljamo tizanidin sočasno z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali z digoksinom, saj takšna kombinacija lahko okrepi hipotenzijo ali bradikardijo. Pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno jemali antihipertenzivna zdravila, so opazili povratno (rebound) hipertenzijo in tahikardijo po nenadnem prenehanju jemanja tizanidina. V skrajnih primerih lahko povratna hipertenzija vodi do možgansko-žilnega infarkta (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Farmakokinetični podatki po enkratnem ali večkratnih odmerkih tizanidina nakazujejo, da se je pri ženskah, ki so sočasno jemale peroralne kontraceptive, očistek kreatinina zmanjšal za približno 50 %. Kljub temu, da niso napravili specifičnih farmakokinetičnih študij, ki bi preučevale možno medsebojno delovanje peroralnih kontraceptivov in tizanidina, pa je v primerih, kadar predpišemo tizanidin bolnicam, ki jemljejo kontracepcijske tablete, potrebno pomisliti na možnost kliničnega odziva in/ali neželenih učinkov že pri manjših odmerkih tizanidina. V kliničnih študijah niso poročali o klinično pomembnem medsebojnem delovanju.

Alkohol ali centralno delujoča zdravila lahko povečajo sedativno delovanje tizanidina.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### *Nosečnost*

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka pri živalih. Ker kontrolirane študije pri nosečnicah niso bile izvedene, se zdravila Tizanidin Teva ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če koristi zdravljenja jasno odtehtajo tveganje.

### *Dojenje*

Kljub temu, da se pri živalih v mleko izločajo samo majhne količine tizanidina, se tizanidin ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tizanidin ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji: bolnikom, pri katerih se pojavi zaspanost ali omotičnost, je treba svetovati, naj ne opravljajo dejavnosti, pri katerih je potrebna visoka stopnja budnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po organskih sistemih, v skladu s sledečim dogovorom:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $\leq 1/100$ )

Redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $\leq 1/1.000$ )

Zelo redki, vključno s posameznimi primeri ( $< 1/10.000$ )

Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### *Srčne bolezni*

Pogosti: bradikardija, tahikardija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Neznani: v postmarketinških opažanjih so poročali o podaljšanju QT intervala (glejte poglavje 4.9)

### *Bolezni živčevja*

Pogosti: zaspanost\*\*, utrujenost\*\*, omotičnost\*\*

Redki: motnje spanja, nespečnost

Neznani: glavobol, ataksija

### *Očesne bolezni*

Neznani: motnje akomodacije

### *Bolezni prebavil*

Pogosti: suha usta\*\*, slabost\*\*, prebavne motnje\*\*

### *Bolezni kože in podkožja*

Redki: alergične reakcije (npr. srbenje in izpuščaj)

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Redki: mišična šibkost

*Žilne bolezni*

Pogosti: znižanje krvnega pritiska\*\*, povratna (rebound) hipertenzija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Neznani: odsotnost apetita

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: povečanje vrednosti jetrnih transaminaz v serumu

Zelo redki: hepatitis, jetrna odpoved

*Psihiatrične motnje*

Redki: halucinacije\*

Neznani: anksiozne motnje

\* Halucinacije prenehajo same od sebe, brez znakov psihoze in so se stalno pojavljale pri bolnikih, ki so sočasno jemali potencialno halucinogene snovi, npr. antidepresive.

\*\* S počasnim povečevanjem odmerka tizanidina ti učinki običajno niso dovolj hudi, da bi bilo potrebno prekiniti zdravljenje.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Klinične izkušnje so omejene. V enem primeru, ko je odrasel človek zaužil 400 mg tizanidina, je potekalo okrevanje brez zapletov. Ta bolnik je prejel manitol in furosemid.

*Simptomi*

Slabost, bruhanje, hipotenzija, bradikardija, podaljšanje QT intervala, omotičnost, mioza, dihalna stiska, koma, nemir, somnolenca.

*Zdravljenje*

Potrebni so splošni podporni ukrepi. Poleg tega je potrebno poskusiti odstraniti neprebavljeno zdravilo iz prebavil s pomočjo izpiranja želodca ali z dajanjem visokih odmerkov aktivnega oglja. Bolnik mora piti veliko tekočine. Nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

*Farmakoterapevtska skupina:* Zdravila za boleznimi mišično-skeletnega sistema; mišični relaksanti; mišični relaksanti z osrednjim delovanjem; druge osrednje delujoče učinkovine

*Oznaka ATC:* M03BX02

Tizanidin je centralno delujoč relaksant skeletnih mišic. Glavno mesto njegovega delovanja je hrbtenjača. Dokazi kažejo, da s spodbujanjem presinaptičnih receptorjev alfa<sub>2</sub> v hrbtenjači zavira sproščanje ekscitatornih aminokislin, ki spodbujajo N-metil-D aspartatne (NMDA) receptorje. Polisinaptični prenos signalov na nivoju hrbtenjačnih interneuronov, ki je odgovoren za prekomerno mišično napetost, se zato zavre in mišična napetost se zmanjša. Tizanidin nima neposrednega učinka na skeletne mišice, živčno-mišične stike ali na monosinaptične hrbtenjačne reflekse. Poleg svojih mišičnorelaksacijskih lastnosti ima tizanidin tudi zmeren centralni analgetični učinek.

Tizanidin pri ljudeh zmanjšuje patološko povečano mišično napetost, vključno z uporomo pri pasivnih gibih in blaži boleče spazme in klonus.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Tizanidin se hitro absorbira in doseže najvišjo plazemsko koncentracijo približno 1 uro po zaužitju.

### *Porazdelitev*

Tizanidin je samo v 30 % vezan na plazemske beljakovine, v študijah na živalih pa so ugotovili, da brez težav prehaja preko krvno-možganske pregrade. Srednji porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja ( $V_{ss}$ ) po i.v. dajanju zdravila je 2,6 l/kg.

### *Presnova*

Kljub temu, da se tizanidin dobro absorbira, pa presnova pri prvem prehodu skozi jetra omeji razpoložljivost zdravila v plazmi na 34 % razpoložljivosti intravenskega odmerka. Tizanidin se hitro in obsežno presnavljajo v jetrih. Tizanidin se *in vitro* v glavnem presnavlja s pomočjo citokroma P450 1A2.

### *Izločanje*

Presnovki se v glavnem izločajo skozi ledvice (približno 70 % danega odmerka) in se zdijo neaktivni. Prvotna učinkovina se skozi ledvice izloča v približno 53 % po enkratnem 5 mg odmerku in v 66 % po odmerjanju 4 mg trikrat na dan. Povprečni razpolovni čas izločanja tizanidina iz plazme pri bolnikih je 2 do 4 ure.

### *Linearnost*

Tizanidin ima linearno farmakokinetiko znotraj razpona odmerkov od 4 do 20 mg. Majhne razlike farmakokinetičnih parametrov ( $C_{max}$  in AUC) med posamezniki omogočajo zanesljivo predvidevanje plazemskih koncentracij po peroralnem jemanju zdravila.

### *Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov*

Spol ne vpliva na farmakokinetične parametre tizanidina.

Pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 25 ml/min) so ugotovili, da so največje povprečne plazemske koncentracije dvakrat tolikšne kot pri zdravih prostovoljcih, končni razpolovni čas pa je bil podaljšan na približno 14 ur, zaradi česar so bile AUC vrednosti precej večje (v povprečju približno 6-krat večje) (glejte poglavje 4.4).

### *Učinek hrane*

Sočasno uživanje hrane nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetični profil tablet tizanidina.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### *Akutna toksičnost*

Akutna toksičnost tizanidina je majhna. Znake prevelikega odmerjanja, ki so bili povezani s farmakološkim delovanjem zdravila, so pri živalih opazili po enkratnih odmerkih, ki so presegali 40 mg/kg.

### *Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih*

Toksični učinki tizanidina so v glavnem povezani z njegovim farmakološkim delovanjem. V subkroničnih in kroničnih študijah na glodavcih, ki so prejeli odmerke 24 in 40 mg/kg na dan, so  $\alpha_2$ -agonistični učinki povzročili spodbujanje osrednjega živčnega sistema, npr. motorično ekscitacijo, agresivnost, tremor in konvulzije.

V subkroničnih in kroničnih peroralnih študijah na psih so pri nižjih odmerkih pogosto opazili znake, ki so povezani s centralno povzročeno mišično relaksacijo, npr. sedacijo in ataksijo. Takšne znake, ki so povezani z mionolitično aktivnostjo zdravila, so v 13-tedenski študiji na psih opazili pri odmerkih 1 do 4 mg/kg na dan in v 52-tedenski študiji na psih pri odmerkih 1,5 mg/kg na dan.

V študijah kronične toksičnosti pri psih so pri odmerkih 1,0 mg/kg na dan in višjih odmerkih opazili podaljšanje QT intervala in bradikardijo.

V študijah kronične toksičnosti pri podganah so opazili atrofijo mrežnice in zamotnjenost roženice. Odmerek, pri katerem niso opazili neželenih učinkov pri podganah, je bil manjši od 1 mg/kg/dan.

V številnih študijah toksičnosti so pri višjih odmerkih opazili rahlo povečanje jetrnih transaminaz v serumu. Le to pa ni bilo dosledno povezano s histopatološkimi spremembami v jetrih.

### *Mutagenost*

V številnih poskusih *in vitro* ter prav tako v poskusih *in vivo* niso dokazali mutagenega potenciala tizanidina.

### *Kancerogenost*

V dveh dolgotrajnih študijah na miših (78 tednov) in podganah (104 tedne), v katerih so podgane s hrano dobivale odmerke do 9 mg/kg na dan, miši pa do 16 mg/kg na dan, niso ugotovili nobenih znakov kancerogenosti. Pri teh odmerkih, ki so ustrezali največjim odmerkom, ki jih živali še prenašajo, kateri temeljijo na stopnji zaviranja hitrosti rasti, niso opazili neoplastične ali paraneoplastične patologije, ki bi jo lahko pripisali zdravljenju.

### *Reproduktivna toksičnost*

Pri bregjih podganah in kuncih, ki so dobivali odmerke tizanidina do 30 mg/kg na dan, niso opazili embriotoksičnih ali teratogenih učinkov. Vendar pa se je pri odmerkih 10-100 mg/kg na dan pri podganah pojavila maternalna toksičnost, zaradi česar je prišlo do upočasnitve plodovega razvoja, kar se je pokazalo kot nizka plodova telesna teža in upočasnjeno zakostenevanje skeleta.

Pri podganjih samicah, ki so dobivale zdravilo pred parjenjem, med laktacijo ali med pozno brejostjo do odstavitve mladičev, je prišlo do od odmerka odvisnega (10 in 30 mg/kg na dan) podaljšanja časa gestacije in distocije, kar je povzročilo povečano prenatalno umrljivost in zapoznel razvoj. Te učinke so pripisali farmakološkemu delovanju tizanidina. Pri odmerkih 3 mg/kg na dan ni bilo učinkov na razvoj, čeprav se je pri samicah pojavila sedacija.

Znano je, da tizanidin in/ali njegovi metaboliti prehajajo v mleko pri podganah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
stearinska kislina

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot PVC/PVdC/aluminij.

2 mg: Pretisni omoti po 15, 20, 30, 50, 100, 120 in pakiranje za klinike po 500 (10x50) tablet.

4 mg: Pretisni omoti po 20, 30, 50, 100, 120, 200 in pakiranje za klinike po 500 (10x50) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

2 mg: 5363-I-2368/11

4 mg: 5363-I-2369/11

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

27/05/2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27/05/2011