

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİFLEX 2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 2 mg tizanidine eşdeğer 2,288 mg tizanidin hidroklorür içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz.....100 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde "N 62" bulunan beyaz ve yuvarlak tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ağrılı kas spazmların tedavisinde:

- Omurgadaki statik ve fonksiyonel bozukluklarla beraber görülen (servikal ve lomber sendromlar) ağrılı kas spazmları.
- İntervertebral disk hernisi veya kalçadaki osteoartrit gibi durumların ameliyatı sonrasında görülen ağrılı kas spazmları.

Nörolojik bozukluklara bağlı spastisitenin tedavisinde:

- Multipl skleroz, kronik myelopati, omuriliğin dejeneratif hastalıkları, serebrovasküler olaylar ve serebral palsi gibi nörolojik bozukluklara bağlı spastisiteler.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

BİFLEX dar bir terapötik indekse ve tizanidin plazma konsantrasyonları açısından hastalar arası yüksek bir değişkenliğe sahiptir; bu durum hastaya özgü doz ayarlaması ihtiyacına yol açmaktadır.

Günde üç kere 2 mg düşük başlangıç dozu, advers etkiler açısından riski en aza indirebilir. Doz bireysel hasta gereksinimlerine uygun olarak dikkatli bir şekilde arttırılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

- Ağrılı kas spazmlarının tedavisinde normal doz günde 3 kere 2-4 mg tablettir. Ciddi

- vakalarda gece yatmadan önce 2-4 mg'lık ilave bir doz alınabilir.
- Nörolojik bozukluklara bağlı spastisitede: Başlangıçta günlük doz, 3 defada alınacak toplam 6 mg'ı geçmemelidir. Bu doz giderek her yarım haftada veya her haftada 2-4 mg artırılabilir. Tedavide optimum terapötik yanıt, genellikle eşit aralıklarla 3 veya 4 defada alınan günlük toplam 12-24 mg arasındaki dozla erişilir. Günlük doz 36 mg'ı geçmemelidir.

Tedavinin sonlandırılması

Eğer BİFLEX tedavisinin sonlandırılması gerekiyorsa, rebound hipertansiyon ve taşikardi riskini en aza indirmek için özellikle uzun bir süre boyunca yüksek dozda ilaç almış hastalarda dozaj yavaş yavaş azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <25 mL/dak), tedavinin günde bir kere 2 mg ile başlatılması önerilmektedir. Dozaj artışları tolerabilite ve etkililiğe göre küçük adımlarla yapılmalıdır. Eğer etkililiğin artırılması gerekiyorsa, uygulama sıklığı arttırılmadan önce ilk olarak günde bir kere uygulanan dozun arttırılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BİFLEX kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

BİFLEX karaciğerde kapsamlı şekilde metabolize olmaktadır; diğer yandan bu popülasyondaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2). İlacın kullanımı, karaciğer fonksiyon testlerinde geri dönüşümlü anormallik ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve bölüm 4.8). BİFLEX orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve uygulanacak herhangi bir tedavi en düşük dozda başlatılmalıdır. Bundan sonra yapılacak olan dozaj artışları dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmeli ve hasta tolerabilitesine uygun olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda deneyim sınırlı olduğundan BİFLEX'in bu hasta popülasyonunda uygulanması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda tizanidin uygulaması ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bu nedenle tedavinin en düşük dozda başlatılması önerilmektedir ve artışlar tolerabilite ve etkililiğe göre küçük adımlarla yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde tizanidine veya BİFLEX'in içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Karaciğer işlevleri ciddi olarak bozulmuş hastalarda (bkz. Bölüm 5.2),
- Fluvoksamin veya siprofloksasin gibi güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte

kullanılması durumunda (bkz. Bölüm 4.5) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYP inhibitörleri

BİFLEX'in hafif CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hipotansiyon

BİFLEX ile tedavi sırasında (bkz. Bölüm 4.8) ve ayrıca CYP1A2 inhibitörleri ve/veya antihipertansif ilaçlarla etkileşim sonucunda (bkz. Bölüm 4.5) hipotansiyon oluşabilir. Hipotansiyonun, bilinç kaybı ve dolaşım kolapsı gibi ciddi belirtileri de gözlenmiştir.

Ani ilaç kesilmesi sendromu

BİFLEX'in kronik olarak ve/veya yüksek günlük dozlarda ve/veya antihipertansif ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanıldığı durumlarda ani olarak bırakılmasının ardından rebound hipertansiyon ve taşikardi gözlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, serebrovasküler olaya neden olabilir. BİFLEX aniden değil, kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Tizanidinle bağlantılı karaciğer fonksiyon bozukluğu nadiren ve 12 mg'a kadar dozlarda bildirildiğinden, 12 mg ve üzerinde doz uygulanan hastalarda ve açıklanamayan mide bulantısı, anoreksi ve halsizlik gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündürebilen klinik belirtilerin geliştiği hastalarda ilk dört ay karaciğer fonksiyon testlerinin aylık olarak izlenmesi önerilir. Serum SGPT ve SGOT düzeyleri sürekli olarak normalin üst sınırının üç katının üzerinde kalırsa BİFLEX tedavisi kesilmelidir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi <25 mL/dak) hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında tizanidine sistemik maruziyet 6 kata kadar artış gösterebilir. Bu nedenle tedaviye günde bir kez 2 mg ile başlanması önerilir.

Uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes

Tizanidine kasıtlı olarak (doz aşımı ile) ya da yanlışlıkla (ilaç-ilaç etkileşiminin sonucu olarak) aşırı maruziyet durumunda uzun QT sendromu gözlenmiştir. Bu nedenle, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzun QT sendromunda veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır. BİFLEX, QT aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.9).

BİFLEX tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP inhibitörleri

CYP1A2 aktivitesini inhibe ettiği bilinen ilaçlarla eş zamanlı uygulama, tizanidinin plazma düzeylerini arttırabilir (bkz. Bölüm 5.2).

CYP1A2 aktivitesini indüklediği bilinen ilaçların eş zamanlı uygulanması tizanidinin

plazma düzeylerini azaltabilir (bkz. Bölüm 5.2). Tizanidinin azalmış plazma düzeyleri BİFLEX'in terapötik etkisini azaltabilir.

Bir kontrendikasyona neden olan gözlenmiş etkileşimler

BİFLEX'in CYP1A2 inhibitörleri olan fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Tizanidinin fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı sonucu tizanidinin EAA (Eğri Altında kalan Alan) değerlerinde sırasıyla 33-kat ve 10-kat artış rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3). Klinik olarak anlamlı ve uzun süreli hipotansiyon, uyuklama hali, baş dönmesi ve azalan psikomotor performans ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4) Tizanidinin artmış plazma düzeyleri, QT(c) uzaması gibi doz aşımı semptomları ile sonuçlanabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.9).

Bir eş zamanlı kullanımın önerilmemesine neden olan gözlenmiş etkileşimler

BİFLEX'in bazı antiaritmikler (amiodaron, meksiletin, propafenon), simetidin, florokinolonlar (enoksasin, pefloksasin, narfloksasin), rofekoksib, oral kontraseptifler ve tiklopidin gibi diğer CYP1A2 inhibitörleriyle birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Göz önüne alınacak gözlenmiş etkileşimler

Tizanidinin artan plazma düzeyleri, QT(c) uzaması gibi doz aşımı semptomlarına yol açabilir (bkz. Bölüm 4.9).

BİFLEX, QT aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Antihipertansifler

BİFLEX'in kronik olarak ve/veya yüksek günlük dozlarda ve/veya antihipertansif ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanıldığı durumlarda ani olarak kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon ve taşikardi gözlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, serebrovasküler olaya neden olabilir (Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Rifampisin

Rifampisinle eş zamanlı BİFLEX uygulaması tizanidin konsantrasyonlarında %50 azalmaya yol açar. Bu nedenle, BİFLEX'in terapötik etkileri rifampisin tedavisi sırasında azalabilir; bu durum bazı hastalarda klinik açıdan anlamlı olabilir. Uzun vadeli uygulamadan kaçınılmalıdır ve eğer eş zamanlı uygulama düşünülüyorsa, dikkatli bir doz ayarlaması (artış) gerekli olabilir.

Sigara kullanımı

İçicilerde (günde >10 sigara) BİFLEX uygulaması tizanidinin sistemik maruziyetinde yaklaşık %30 azalmaya neden olmaktadır. Yoğun sigara kullananlarda BİFLEX ile uzun vadeli tedavi ortalama dozlardan daha yüksek dozlar gerektirebilir.

Alkol

BİFLEX tedavisi sırasında alkol tüketiminden tamamen kaçınılmalı ya da alkol tüketimi en aza indirilmelidir; çünkü alkol advers olay potansiyelini (ör. sedasyon ve hipotansiyon) arttırabilir. Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkileri BİFLEX tarafından kuvvetlendirilebilir.

Göz önüne alınacak beklenen etkileşimler

Sedatifler, hipnotikler (ör. benzodiazepin ya da baklofen) ve antihistaminikler gibi diğer

ilaçlar tizanidinin sedatif etkisini arttırabilir.

Potansiyel aditif hipotansif etkileri nedeniyle diğer alfa-2 adrenerjik agonistler (ör. klonidin) kullanıldığında BİFLEX'ten kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda özel önerileri destekleyen veriler mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalı, eğer hamile kalmaya karar verirlerse hekimlerine danışmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonel/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda kullanıma ilişkin veriler kısıtlı olduğundan tizanidin, yararın riskten açıkça yüksek olduğu durumlar haricinde gebelikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

BİFLEX, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçan sütünde küçük miktar tizanidin atılmıştır. İnsana ait herhangi bir veri olmadığından, BİFLEX emziren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek sıçanlarda 10 mg/kg/gün dozunda ve dişi sıçanlarda 3 mg/kg/gün dozunda fertilitede bozulma gözlenmemiştir. 30 mg/kg/gün tizanidin alan erkeklerde ve 10 mg/kg/gün tizanidin alan dişi sıçanlarda fertilitede azalma olmuştur. Bu dozlarda belirgin sedasyon, kilo kaybı ve ataksi de dahil olmak üzere maternal davranışsal etkiler ve klinik işaretler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Uyuklama hali, sersemlik ve hipotansiyona ait herhangi bir bulgu ya da belirti görülen hastalar, araç ve makine kullanma gibi azami dikkat gerektirecek faaliyetlerden kaçınılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tizanidin ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları

MedDRA'daki sistem-organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem-organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmakta ve en sık olay birinci sırada bulunmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir:
Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$), izole bildirimler dahil.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuklama hali, baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrointestinal bozukluk, ağız kuruluğu

Yaygın: Mide bulantısı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas zayıflığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında düşme, transaminaz artışı

Ağrı verici kas spazmlarını geçirmek için önerilen düşük dozlarda, uyku hali, yorgunluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kan basıncında azalma, mide bulantısı, gastrointestinal bozukluklar ve transaminazda yükselme bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafif ve geçici yan etkilerdir.

Spastisite tedavisinde önerilen daha yüksek dozlarda, düşük dozlarda bildirilen yan etkiler, daha sık ve daha belirgindir, fakat nadiren tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette olabilmektedirler. Ayrıca hipotansiyon, bradikardi, kas zayıflığı, uykusuzluk, uyku bozukluğu, halüsinasyon, hepatit de ortaya çıkabilir.

Pazarlama sonrası istenmeyen etkiler (sıklık derecesi bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan raporlar ve literatür vakaları yoluyla tizanidin onay sonrası kullanımı sırasında bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar belirsiz bir büyüklüğe sahip bir popülasyondan gönüllülük esasına dayalı olarak bildirildiğinden ve karıştırıcı faktörlere tabi olduğundan bunların sıklığını güvenli bir şekilde tahmin etmek (bu nedenle bilinmiyor olarak ifade edilecektir) ya da ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki

kurmak olası değildir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir.

Psikiyatrik hastalıklar

Halüsinasyon, konfüzyonal durum

Sinir sistemi hastalıkları

Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Bulanık görme

Vasküler hastalıklar

Senkop

Hepato-bilier hastalıklar

Hepatit, karaciğer yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Asteni, ani ilaç kesilmesi sendromu

Ani ilaç kesilmesi sendromu

BİFLEX'in ani olarak kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon ve taşikardi gözlemlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, serebrovasküler olaya neden olabilir. Tizanidin aniden değil, daha çok kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

400 mg tizanidin alan bir hasta da dahil aşırı dozda tizanidin alınımının bildirildiği tüm hastalarda, iyileşmede bir zorlukla karşılaşılmamıştır.

Semptomlar: Bulantı, kusma, hipotansiyon, QT uzaması, baş dönmesi, uyuklama hali, miyozis, huzursuzluk, solunum güçlüğü, koma

Tedavi: Yüksek dozda aktif kömürün tekrarlanan uygulamaları ile ilacın eliminasyonu önerilir. Zorlu diürezin BİFLEX eliminasyonunu hızlandırması beklenir. Ek tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas gevşetici, diğer santral etkili bileşikler

ATC kodu: M03BX02

Etki mekanizması:

Tizanidin santral etkili bir iskelet kası gevşeticisidir. Başlıca etki yeri omuriliklidir ve verilere göre presinaptik alfa₂-reseptörleri stimüle ederek, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini stimüle eden eksitatuvar aminoasitlerin serbestlenmesini inhibe eder. Kas hipertonisinden sorumlu olan, spinal internöron düzeyindeki polisinyaptik sinyal geçişini de

böylece inhibe ederek kas tonusunu azaltır. Kas gevşetici özelliklerine ek olarak tizanidinin orta derecede santral analjezik etkisi de vardır.

BİFLEX, hem ağrılı akut kas spazmlarında, hem de serebral ve spinal kaynaklı kronik spastisitede kullanılır. Pasif hareketlere karşı direnci azaltır, spazmı ve adalenin seri halde kasılıp gevşemesini (klonus) hafifletir, istemli kas gücünü düzeltebilir.

BİFLEX'in antispastik aktivitesi (Ashworth skoru ve sarkaç testi yoluyla ölçülür) ve advers etkiler (nabız ve kan basıncı) plazma tizanidin konsantrasyonları ile bağlantılıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Tizanidin, hızlı ve hemen hemen tam olarak absorbe olur. En yüksek plazma düzeyine dozdan yaklaşık 1 saat sonra erişir. Yoğun ilk-geçiş metabolizmasına bağlı olarak ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %34'tür.

4 mg tekli ve tekrarlı doz uygulamasını takiben tizanidinin ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) sırasıyla 12,3 ng/mL (CV %10) ve 15,6 ng/mL'dir (CV %13).

Dağılım:

Ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) i.v. uygulamadan sonra 2,6 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %30'dur. Farmakokinetik parametrelerde (C_{maks} ve EAA) aynı kişide farklılığın az olması oral uygulamadan sonra plazma düzeylerinin güvenilir bir şekilde önceden tahminini sağlar. Tizanidinin farmakokinetik parametreleri cinsiyetle farklılık göstermez.

Biyotransformasyon:

İlacın karaciğerde yaygın ve hızlı metabolize edildiği gösterilmiştir. Tizanidin başlıca *in vitro* sitokrom P450 1A2 tarafından metabolize edilir. Metabolitlerin belirgin bir aktiviteyi yoktur.

Eliminasyon:

Tizanidinin sistemik dolaşımdan eliminasyon ortalama terminal yarı-ömrü 2-4 saattir. Metabolitler başlıca böbreklerden (dozun ortalama %70'i) atılır. Değişmemiş ilacın çok az bir kısmı (yaklaşık %2,7'si) böbrekten atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tizanidin, 1-20 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 25 mL/dk), maksimal ortalama plazma seviyelerinin normal gönüllülerdekinden iki kat daha yüksek olduğu ve terminal yarı ömrün yaklaşık 14 saate uzadığı bulunmuştur. Bu da çok daha yüksek (ortalama yaklaşık 6 katı) EAA değerlerine yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Besinlerin etkisi:

Yiyeceklerle birlikte alınmasıyla C_{maks} 'ın üçte bir oranından daha yüksek olmasına rağmen bunun klinik açıdan herhangi bir önemi olmadığı ve emilimin anlamlı ölçüde etkilenmediği

düşünülür. Bu nedenle yiyeceklerle birlikte alınmasının tizanidinin farmakokinetik profili üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Bu popülasyonda spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Tizanidin CYP1A2 enzimi yoluyla karaciğerde yüksek oranda metabolize olduğundan, karaciğer bozukluğu sistemik maruziyeti arttırabilir. BIFLEX şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üstü hastalarda):

Bu popülasyondaki farmakokinetik veriler sınırlıdır.

Cinsiyet ve etnisite etkisi:

Cinsiyetin tizanidin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur. Etnik duyarlılık ve ırkın tizanidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite: Tizanidinin akut toksisitesi düşüktür. Hayvanlarda >40 mg/kg'lık dozlardan sonra, ilacın farmakolojik etkileriyle bağlantılı doz aşımı belirtileri görülmüştür.

Kronik ve subkronik toksisite: Ortalama olarak günde 1,7 mg/kg, 8 mg/kg ve 40 mg/kg tizanidin verilen sıçanlardaki oral toksisite çalışmasında karşılaşılan başlıca bulgular, santral sinir sisteminin uyarılmasıyla bağlantılı olmuş (motor eksitasyon, agresiflik, tremor ve konvülsiyonlar) ve daha çok, en yüksek doz düzeyinde görülmüştür.

Köpeklerde yapılan 13 haftalık bir çalışmada, kapsül şeklinde olmak üzere günde 0,3 mg/kg, 1 mg/kg ve 3 mg/kg; 52 haftalık çalışmada ise günde 0,15 mg/kg, 0,45 mg/kg ve 1,5 mg/kg tizanidin verildiğinde, 1 mg/kg ve daha yüksek dozlarda EKG değişiklikleri ve MSS etkileri görülmüştür. Bunlar, farmakolojik etkilerin abartılması şeklinde gözlenmiştir. Günde 1 mg/kg veya daha yüksek dozlarda görülen geçici SGPT yükselmeleriyle histopatolojik bulgular arasında bağlantı bulunamamıştır ama bu değişiklik, karaciğerin toksisite açısından hedef organ kimliğini taşıdığını göstermiştir.

Mutajenik etki: İn vitro ve in vivo çalışmalarla sitogenetik tetkiklerde mutajen etki potansiyeliyle karşılaşılmamıştır.

Karsinojenik etki: Besinlerle birlikte günde 9 ve 16 mg/kg'a varan dozlar kullanıldığında sırasıyla sıçanlarda veya farelerde karsinojen etki potansiyeli gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi: Sıçanlarda 3 mg/kg/gün ve tavşanlarda 30 mg/kg/gün dozlarında gerçekleştirilen üreme çalışmalarında teratojenisite kanıtı gösterilmemiştir. 10 ve 30 mg/kg/gün doz düzeyleri dişi sıçanlarda gebelik süresini uzatmıştır. Prenatal ve postnatal yavru kaybı artış göstermiş ve gelişme geriliği meydana gelmiştir. Bu dozlarda yavrularda kas gevşemesi ve sedasyona dair belirgin işaretler görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz
Mikrokristalize selüloz
Kolloidal susuz silika
Stearik asit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BİFLEX, PVdC kaplı PVC film ve alüminyum folyodan oluşan blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur. Her bir karton kutuda 10 tablet içeren 3 adet blister bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KEYMEN İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Şehit Gaffar Okkan Cad. No:40
Gölbaşı 06830 Ankara
Tel : 0 312 485 37 60
Faks : 0 312 485 37 61
e-posta: keymen@keymen.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

134/76

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16/11/2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ