Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/sirdalud-mr-6-mg-10-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M03BX02

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BESERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIRDALUD® MR 6 mg mikropellet kapsül

2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
Bir mikropellet kapsül 6 mg tizanidine eşdeğer 6.864 mg tizanidin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:
Sukroz 116.60 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3 FARMASÖTİK FORM

Mikropellet kapsül

Kapsül kapağı ve gövdesi beyaz renkli, kapsül kapağında gri renkte "Sirdalud" ile gövdesinde gri renkte "6 mg" baskısı yer alan mikropellet kapsüller.

4 KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Nörolojik bozukluklara bağlı spastisitenin tedavisinde:

- Örneğin multipl skleroz, kronik myelopati, omuriliğin dejeneratif hastalıkları, serebrovasküler olaylar ve serebral palsi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SIRDALUD dar bir terapötik indekse ve tizanidin plazma konsantrasyonları açısından yüksek bir hastalar arası değişkenliğe sahiptir; bu durum hastaya özgü doz ayarlamasın 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;

-Nörolojik bozukluklara bağlı spastisite: Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 6 mg'lık bir kapsüldür; gerektiğinde günlük doz her yarım haftada veya her hafta 6 mg'lık 1 kapsül arttırılabilir. Mutad doz günde 6 24 mg arasında değişmektedir. Klinik deneyimlere göre, günde bir kez, iki 6 mg kapsül ya da 12 mg bir kapsül olarak verilen toplam 12 mg dozun

hastaların çoğunluğu için optimum doz olduğunu ve nadiren 24 mg'a gereksinim duyulduğu gözlenmiştir.

Eğer SIRDALUD'un durdurulması 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli: Oral yoldan kullanılır.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda SIRDALUD kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

SIRDALUD karaciğerde kapsamlı şekilde metabolize olmaktadır; diğer yandan bu popülasyondaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). İlacın kullanımı karaciğer fonksiyon testlerin geri dönüşümlü anormallik ile ilişkilendirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarılar ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler). SIRDALUD orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve uygulanacak herhangi bir tedavi en düşük dozda başlatılmalıdır. Bundan sonra dozaj artışları dikkatli bir şekilde ve hasta tolerabilitesine uygun olarak yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
18 yaşın altındaki hastalarda deneyim sınırlı olduğundan SIRDALUD'un bu hasta popülasyonunda uygulanması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üstü hastalarda)

Yaşlılarda SIRDALUD 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

- Tizanidin ya da bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Ciddi olarak bozulmuş karaciğer işlevinde (Bkz. 5.2.Farmakokinetik özellikleri),
- Tizanidinin fluvoksamin veya siprofloksasin gibi güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYP inhibitörleri
SIRDALUD'un hafif CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hipotansiyon
SIRDALUD ile tedavi sırasında (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) ve ayrıca CYP1A2 inhibitörleri ve/veya antihipertansif ilaçlarla etkileşimi sonucunda (bkz. Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) hipotansiyon oluşabilir. Hipotansiyonun, bilinç kaybı ve dolaşım kolapsı gibi ciddi belirtileri de gözlemlenmiştir.

Ani ilaç kesilmesi sendromu
SIRDALUD'un kronik olarak ve/veya yüksek günlük dozlarda ve/veya antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığı durumlarda ani olarak bırakılmasının ardından rebound hipertansiyon ve taşikardi gözlemlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, serebrovasküler kazaya neden olabilir. Tizanidin aniden değil, daha çok kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8.İstenmeyen etkiler).

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

Böbrek yetmezliği
Böbrek bozukluğu olan (kreatinin klerensi < 25 ml/dk) 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 kazayla (ilaç-ilaç etkileşiminin sonucu olarak) aşırı maruziyet durumunda uzun QT sendromu gözlenmiştir. Bu nedenle, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır. SIRDALUD QT aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

SIRDALUD MR, sukroz içermektedir. Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP inhibitörleri
CYP1A2 aktivitesini inhibe ettiği bilinen ilaçlarla eşzamanlı uygulama tizanidinin plazma düzeyleri arttırabilir (bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

CYP1A2 aktivitesini indüklediği bilinen ilaçların eşzamanlı uygulanması tizanidin plazma düzeylerini azaltabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Tizanidin azalmış plazma düzeyleri SIRDALUD'un terapötik etkisini azaltabilir.

Bir kontrendikasyona neden olan gözlenmiş etkileşimler

SIRDALUD'un CYP1A2 inhibitörleri olan fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Tizanidinin fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı sonucu tizanidinin EAA'sında sırasıyla 33-kat ve 10-kat artış rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar). Klinik olarak anlamlı ve uzun süreli hipotansiyon, uyuklama hali, baş dönmesi ve azalan psikomotor performans ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Tizanidinin artmış plazma düzeyleri, QT(c) uzaması gibi doz aşımı semptomları ile sonuçlanabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Bir eşzamanlı kullanımın önerilmemesine neden olan gözlenmiş etkileşimler
SIRDALUD'un antiaritmik ilaçlar (amiodaron, meksiletin, propafenon), simetidin, florokinolonlar (enoksasin, pefloksasin, narfloksasin), rofekoksib, oral kontraseptifler ve tiklodipin gibi diğer CYP1A2 inhibitörleriyle birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Göz önüne alınacak gözlenmiş etkileşimler

Tizanidinin artan plazma düzeyleri QT(c) uzaması gibi doz aşımı semptomlarına yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

SIRDALUD QT aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Antihipertansifler

SIRDALUD'un kronik olarak ve/veya yüksek günlük dozlarda ve/veya antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığı durumlarda ani olarak kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon ve taşikardi gözlemlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, serebrovasküler kazaya neden olabilir (Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8.İstenmeyen etkiler).

Rifampisin

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

Sigara kullanımı

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

Alkol

SIRDALUD tedavisi sırasında alkol tüketimi en aza indirilmeli ya da bundan kaçınılmalıdır; çünkü alkol advers olay potansiyelini (örn., sedasyon ve hipotansiyon) arttırabilir. Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki depresan etkileri SIRDALUD tarafından kuvvetlendirilebilir.

Göz önüne alınacak beklenen etkileşimler

Sedatifler, hipnotikler (örn., benzodiazepine ya da baklofen) ve antihistaminler gibi diğer ilaçlar tizanidinin sedatif etkisini arttırabilir.

Potansiyel aditif hipotansif etkileri nedeniyle diğer alfa-2 adrenerjik agonistler (örn., klonidin) kullanıldığında SIRDALUD'dan 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 gelisim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda SİRDALUD kullanımına ilişkin veriler kısıtlı olduğundan tizanidin yararın açıkça riskten yüksek olduğu durumlar haricinde gebelikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

SIRDALUD, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Sıçan sütünde küçük miktar tizanidin atılmıştır. İnsana ait herhangi bir veri olmadığından, SIRDALUD 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 alan erkeklerde ve 10 mg/kg/gün 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. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥ 1/10); Yaygın (≥ 1/100, < 1/10); Yaygın olmayan (≥ 1/1000, <1/100); Seyrek (≥ 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

Ağrılı 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 aşağıdaki yan etkiler de ortaya çıkabilir: hipotansiyon, bradikardi, kas zayıflığı, uykusuzluk, uyku bozukluğu, halüsinasyon, hepatit.

Pazarlama sonrası istenmeyen etkiler (sıklık derecesi bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan raporlar ve literatür vakaları yoluyla SIRDALUD'un 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, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Baş dönmesi

Göz hastalıkları:

Bulanık görme

Vasküler hastalıklar:

Senkop

Hepato-bilier hastalıklar:

Hepatit, karaciğer yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Asteni, geri çekme sendromu

Ani ilaç kesilmesi sendromu

SIRDALUD'un ani olarak kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon ve taşikardi gözlemlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, serebrovasküler kazaya neden olabilir. Tizanidin aniden değil, daha çok kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

400 mg SIRDALUD alan bir hasta da dahil aşırı dozda SIRDALUD alımının 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 SIRDALUD eliminasyonunu hızlandırması beklenir. Ek tedavi semptomatik olmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas gevşetici, diğer santral etkili bileşikler

ATC kodu: M03B X02

Etki mekanizması:

Tizanidin santral etkili bir iskelet kası gevşeticisidir. Başlıca etki yeri omuriliktir ve verilere göre presinaptik alfa$_2$-reseptörleri stimüle ederek, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini stimüle eden eksitatuvar aminoasitlerin serbestlenmesini inhibe eder. Kas hipertonisinden

sorumlu olan, spinal internöron düzeyindeki polisinaptik sinyal geçişini böylece inhibe ederek kas tonusunu azaltır. Kas gevşetici özelliklerine ek olarak tizanidinin orta derecede santral analjezik etkisi de vardır.

SIRDALUD, 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.

SIRDALUD'un 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 kesin biyoyararlanımı yaklaşık %34'dür.

4 mg tekli ve tekrarlı doz uygulamasını takiben tizanidinin ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) 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 2.6L/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 aktiviteleri 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) böbrekten atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Tizanidin,1-20 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik sergilerler.

SIRDALUD MR kapsüllerden gecikmeli olarak salınan tizanidin, yüksek başlangıç doruk düzeylerine sebep olmaksızın terapötik plazma konsantrasyonlarını 24 saat koruyarak daha akıcı bir farmakokinetik profile sahiptir. Ortalama en yüksek plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 8.5 saat içinde ulaşılır ve toplam maruziyet değişmemekle birlikte, bu düzey günde 3 doza bölünerek uygulanan SIRDALUD tablet formuna eşit günlük miktarla elde edilenin yaklaşık yarısıdır.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalardaki (kreatin klerensi < 25 mL/dk) en yüksek plazma seviyelerinin normal gönüllülerdekinden 2 kat daha yüksek olduğu ve terminal yarı ömrün EAA değerlerinin daha yüksek olmasına neden olacak şekilde (ortalamanın yaklaşık 6 katı) yaklaşık 14 saat uzattığı bulundu (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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. SIRDALUD şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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: Tizanidin 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, 8 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, 1 ve 3 mg/kg; 52 haftalık çalışmada ise günde 0.15, 0.45 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 gözükmüştür. 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: *In 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 gözlemlenmemiştir.

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

Hidroklorotiyazid
Etil selüloz
Şellak
Talk
Mısır nişastası
Sukroz
Jelatin
Titanyum dioksit (E 171)
Siyah demir oksit (E 172)
Saf su
N-Butil alkol
Propilen glikol
İzopropil alkol
Denatüre alkol

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC blister
10 adet mikropellet kapsül içeren blister ambalaj

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

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul

Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre lisansı ile üretilmiştir.

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

183/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29 Temmuz 1997
Ruhsat yenileme tarihi: 28 Temmuz 2009

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ