

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tizanidin Orion 2 mg tabletti
Tizanidin Orion 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2 mg: Jokainen tabletti sisältää 2 mg titsanidiinia (titsanidiinihydrokloridina)
4 mg: Jokainen tabletti sisältää 4 mg titsanidiinia (titsanidiinihydrokloridina)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

2 mg: Yksi tabletti sisältää vedetöntä laktoosia 47,21 mg
4 mg: Yksi tabletti sisältää vedetöntä laktoosia 94,42 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

2 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on toisella puolella koodi R179 ja toisella puolella jakouurre.

4 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on toisella puolella koodi R180 ja toisella puolella ristiurre.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Titsanidiini on tarkoitettu aikuisille multipeliskleroosiin, selkäydinvammaan tai -sairauteen liittyvän spastisuuden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Titsanidiinin vaikutus spastisuuteen on voimakkaimmillaan 2–3 tuntia annon jälkeen, ja vaikutuksen kesto on melko lyhyt. Annon ajankohta ja antotiheys on siksi määriteltävä yksilöllisesti. Titsanidiinia annetaan enintään 3–4 kertaa vuorokaudessa osa-annoksiin jaettuna potilaan tarpeen mukaan. Vasteessa on huomattavaa vaihtelua potilaiden välillä, joten annos on titrattava huolellisesti. Halutun hoitovaikutuksen aikaansaavan annoksen ylittämistä on varottava. Hoito aloitetaan tavallisesti 2 mg:n kerta-annoksella. Annosta suurennetaan 2 mg kerrallaan, ja annosten suurentamisten välissä on oltava vähintään 3-4 päivää.

Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 36 mg, joskin yleensä ei ole tarvetta käyttää yli 24 mg:n vuorokausiannosta. Hoitoannoksilla saattaa ilmetä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), mutta ne voidaan minimoida titraamalla annosta hitaasti, jolloin ne eivät muodostu suurimmalle osalle potilaista hoitoa rajoittavaksi tekijäksi.

Iäkkäät potilaat

Käyttökokemus lääkkeistä iäkkäiden potilaiden hoidossa on vähäinen, eikä tizanidiinin käyttöä suositella, elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole selvästi sen riskejä suuremmat. Farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla munuaispuhdistuma saattaa vähentyä jopa kolmannekseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoito aloitetaan annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa, ja annos titrataan vähitellen tehokkaaseen annokseen. Annosta suurennetaan enintään 2 mg kerrallaan siedettävyyden ja tehon mukaan. Kerran vuorokaudessa annettavaa annosta suurennetaan hitaasti ennen antovälin tihentämistä. Näiden potilaiden munuaistoimintaa on seurattava tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt. Titsanidiinia ei saa käyttää potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, ellei hoidon mahdollinen hyöty ylitä sen mahdollisia riskejä. Lääkitys on aloitettava pienimmällä annoksella. Sen jälkeen annostusta lisätään varovasti ja potilaan sietokyvyn mukaan.

Pediatriset potilaat

Käyttökokemus tizanidiinista alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vähäinen, eikä tizanidiinia suositella käytettäväksi lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Titsanidiinin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt, sillä tizanidiini metaboloituu tehokkaasti maksan kautta (ks. kohta 5.2).

Titsanidiinin ja voimakkaiden CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Titsanidiinin samanaikaista käyttöä CYP1A2-estäjien kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Hypotensiota voi esiintyä tizanidiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8) sekä yhteisvaikutuksena CYP1A2-estäjien ja/tai verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Voimakkaita hypotension ilmenemismuotoja, kuten tajunnan menetystä ja verenkiertokollapsia, on myös todettu.

Kun tizanidiinia on käytetty pitkään, ja/tai suuria päivittäisiä annoksia, ja/tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa, on äkillisen tizanidiini-hoidon keskeyttämisen jälkeen todettu rebound-hypertensiota ja takykardiaa (ks. kohta 4.5). Ääritapauksissa rebound-hypertensio voi aiheuttaa aivoverenkierron häiriön. Titsanidiinihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, vaan lopettamisen tulisi tapahtua asteittain, ja verenpainetta on tarkkailtava säännöllisesti lopettamisen aikana.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, tizanidiinin annostusta voi olla tarpeen pienentää, joten näiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.2).

Maksan toiminta

Titsanidiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksan toimintahäiriöitä. Maksan toimintakokeita suositellaan seuraamaan kuukausittain hoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana kaikilta potilailta

sekä niiltä, joille kehittyy maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita, kuten selittämätön pahoinvointi, anoreksia tai väsymys. Tizanidin Orion -hoito on lopetettava, jos seerumin ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat jatkuvasti kolme kertaa suurempia kuin viitealueen yläraja.

Pediatriset potilaat

Tizanidin Orion -valmistetta ei saa säilyttää lasten ulottuvilla tai näkyvillä.

Apuaineet

Tizanidin Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Tätä lääkettä ei suositella potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, vaikea laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Titsanidiini metaboloituu elimistössä lähinnä sytokromi P450 (CYP) 1A2 -entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö CYP1A2:n toimintaa estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi vaikuttaa titsanidiinin pitoisuuteen plasmassa.

Yhteisvaikutuksia, jotka aiheuttavat vasta-aiheen

Titsanidiinin yhtäaikaista käyttöä fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin, jotka ovat voimakkaita CYP450 1A2-estäjiä ihmisellä, kanssa on vasta-aiheista. Yhtäaikaista käytössä fluvoksamiini nosti titsanidiinin AUC-arvoa 33-kertaisesti ja siprofloksasiini 10-kertaisesti. Kliinisesti merkitsevää, pidentynyttä verenpaineen laskua voi esiintyä yhdessä uneliaisuuden, heitehuimauksen ja alentuneen psykomotorisen suorituskyvyn kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Todettujen yhteisvaikutusten takia yhteiskäyttöä ei suositella

Titsanidiinin yhtäaikaista käyttöä muiden CYP1A2-estäjien, kuten eräiden rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, meksiletiini, propafenoni), simetidiinin, eräiden fluorokinolonien (enoksasiini, norfloksasiini) ja tiklopidiinin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Titsanidiinin kohonnut pitoisuus plasmassa voi aiheuttaa QT(c):n pidentymistä (ks. kohta 4.9).

Titsanidiinin samanaikainen käyttö (suurina annoksina) muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden (esim. amitriptyliini ja atsitromysiini) kanssa ei ole suositeltavaa.

Titsanidiinin käyttö ei ole suositeltavaa muiden alfa-2 adrenergisten agonistien (kuten klonidiinin) kanssa niiden potentiaalisen additiivisen verenpainetta alentavan vaikutuksen takia.

Ehkäisytabletit

Titsanidiinin kerta-annoksiin ja toistettuihin annoksiin perustuvat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että titsanidiinin puhdistuma pienenee noin puoleen, kun nainen käyttää samanaikaisesti ehkäisytabletteja. Vaikka erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia ehkäisytablettien ja titsanidiinin mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty, kliinisen vasteen ja/tai haittavaikutusten ilmenemisen mahdollisuus pienillä titsanidiiniannoksilla on otettava huomioon, kun titsanidiinia määrätään ehkäisytabletteja käyttävälle potilaalle. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutukset, jotka on otettava huomioon

Rifampisiini

Titsanidiinin samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa aiheuttaa 50 %:n laskun titsanidiinin pitoisuuksissa (AUC ja plasman huippupitoisuus). Sen vuoksi titsanidiinin terapeuttinen vaikutus saattaa pienentyä rifampisiinihoidon aikana, millä saattaa olla kliinistä merkitystä joillekin potilaille. Pitkää yhtäaikaista hoitoa pitää välttää ja jos yhtäaikaista hoitoa harkitaan, huolellinen annoksen määrittäminen (lisäys) on tarpeen.

Tupakointi

Altistuminen tupakansavun polysyklisille aromaattisille hiilivedyille aiheuttaa CYP1A2-entsyymin

induktiota. Eräässä tutkimuksessa titsanidiinin antaminen tupakoiville nuorille miehille (> 10 savuketta päivässä) aiheutti noin 30 %:n alenemisen titsanidiinin systeemisessä altistuksessa. Pitkäaikainen hoito titsanidiinilla runsaasti tupakoivilla voi vaatia tavanomaisia annoksia suuremmat annokset.

Verenpainetta alentavat lääkevalmisteet

Koska titsanidiini voi aiheuttaa hypotoniaa (ks. kohta 4.4), se saattaa tehostaa verenpainetta alentavien lääkkeiden, myös diureettien, vaikutusta. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää verenpainelääkkeitä.

Alkoholi

Titsanidiinihoidon aikana alkoholin käyttö pitää vähentää minimiin tai välttää sitä, koska se voi lisätä mahdollisia hättävaiikutuksia (esim. sedaatiota tai hypotoniaa). Titsanidiini voi tehostaa alkoholin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

Varovaisuutta on myös noudatettava käytettäessä titsanidiinia yhdessä β -adrenoseptoreita estävien aineiden tai digoksiinin kanssa, koska yhdistelmä saattaa voimistaa hypotoniaa tai bradykardiaa.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa titsanidiinin käyttöä yhdessä sedatiivien, kuten hypnoottien (esim. bentsodiatsepiinit), antihistamiinien (kuten klorfenamiini) tai baklofeenin, kanssa, koska ne saattavat voimistaa Tizanidin Orion -tablettien rauhoittavaa vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja titsanidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Titsanidiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Pieniä määriä titsanidiinia erittyy rotilla maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Titsanidiinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia urosrottien hedelmällisyyteen annoksella 10 mg/kg/vrk tai naarasrottien hedelmällisyyteen annoksella 3 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita, joilla ilmenee näön sumenemista, uneliaisuutta, huimausta tai merkkejä tai oireita hypotoniasta, on neuvottava pidättäytymään erityistä valppautta vaativista toiminnoista esim. ajoneuvojen ajamisesta tai koneiden parissa työskentelemisestä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset (taulukko 1) on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät ensin mainittuna, seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset raportit, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Immuunijärjestelmä	
---------------------------	--

Tuntematon	Yliherkkyysoireet, myös kutina ja ihottuma
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus, unihäiriöt
Tuntematon	Aistiharhat ¹ , sekavuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus
Tuntematon	Kouristukset, kierto- ja kiertohuimaus, dysartria
Silmät	
Tuntematon	Näön hämärtyminen
Sydän	
Melko harvinainen	Bradykardia
Verisuonisto	
Yleinen	Hypotonia
Tuntematon	Pyörtyminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Maha-suolikanavan häiriöt, suun kuivuminen
Yleinen	Pahoinvointi
Tuntematon	Vatsakipu, oksentelu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Hepatiitti, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Kutina, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Lihasteikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsymys
Tuntematon	Voimattomuus, vieroitusoireet
Tutkimukset	
Yleinen	Transaminaasiarvojen nousu ²

¹ Aistiharhat ovat itsestään rajoittuvia, eikä niihin liity näyttöä psykoosista. Aistiharhat ovat ilmenneet aina potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti aistiharhoja mahdollisesti aiheuttavia lääkkeitä, esimerkiksi masennuslääkkeitä.

² Maksan transaminaasiarvojen nousua on esiintynyt. Nämä ovat korjaantuneet, kun hoito on lopetettu.

Pienillä annoksilla on raportoitu uneliaisuutta, uupumusta, huimausta, suun kuivumista, verenpaineen laskua, pahoinvointia, maha-suolikanavan häiriöitä ja transaminaasiarvojen nousua. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Suuremmilla annoksilla esiintyi samoja haittavaikutuksia, joita raportoitiin pienillä annoksilla, mutta niitä esiintyi useammin ja ne olivat voimakkaampia. Ne olivat kuitenkin harvoin niin vakavia, että olisivat vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Hoidon keskeyttämisen yhteydessä mahdollinen rebound-hypertensio saattaa vaikeissa tapauksissa aiheuttaa aivoverenkierron häiriön.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliininen kokemus on vähäistä. Kun aikuinen potilas nieli eräässä tapauksessa 400 mg titsanidiinia, hän toipui yliannostuksesta ilman seuraamuksia. Potilas sai hoidoksi mannitolia ja furosemidia.

Oireet: Pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, QT(c):n pidentyminen, heitehuimaus, mioosi, hengitysvaikeudet, kooma, levottomuus, uneliaisuus.

Hoito: Yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat aiheellisia, ja vielä imeytymätön lääkeaine on pyrittävä poistamaan ruoansulatuselimistöstä mahahuuhtelulla tai antamalla lääkehiiltä. Tehostetun diureesin otaksutaan nopeuttavan titsanidiinin eliminaatiota. Jatkohoidon tulisi olla oireenmukaista. Potilasta on nesteytettävä tehokkaasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit, muut keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet. ATC-koodi: M03BX02

Titsanidiini on alfa₂-adrenergisen reseptorin agonisti, joka vaikuttaa keskushermostoon supraspinaalisella ja spinaalisella tasolla ja näin estää polysynaptisia refleksejä selkäytimen tasolla. Titsanidiinilla ei ole suoraa vaikutusta luurankolihasiin, hermo-lihasliitokseen eikä monosynaptisiin selkäydinreflekseihin.

Titsanidiini vähentää ihmisellä patologistesti lisääntyneitä lihastonusta, myös resistenssiä passiivisille liikkeille, ja vähentää kivuliaita spasmeja ja nykimäkouristuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Titsanidiini imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua annon jälkeen. Vain noin 30 % titsanidiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Eläinkokeissa titsanidiinin havaittiin läpäisevän veri-aivoesteen hyvin. Vakaan tilan keskimääräinen jakaantumistilavuus (V_{ss}) on

laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 2,6 l/kg (vaihtelukerroin 21 %). Vaikka titsanidiini imeytyy hyvin, ensikierron metabolia vähentää sen pääsyn plasmassa 34 prosenttiin laskimoon annetusta annoksesta. Titsanidiinin keskihuippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) on 12,3 ng/ml (vaihtelukerroin 56 %) 4 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 15,6 ng/ml (vaihtelukerroin 60 %) toistetun 4 mg:n annoksen jälkeen.

Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole oleellista vaikutusta titsanidiinin farmakokineettiseen profiiliin (4 mg:n tabletilla). Vaikka C_{\max} on noin 1/3 suurempi, kun tabletti annetaan ruoan kanssa, sillä ei liene kliinistä merkitystä eikä se vaikuta merkittävästi imeytymiseen (AUC).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Titsanidiini metaboloituu maksassa nopeasti ja laajalti (noin 95 %). Biotransformaatio eläimillä ja ihmisellä on kvalitatiivisesti samanlainen. Titsanidiini metaboloituu *in vitro* pääasiassa sytokromi P450 1A2:n välityksellä. Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta (noin 70 % annoksesta), ja ne vaikuttavat olevan inaktiivisia. Kanta-aineesta erittyy munuaisten kautta 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 53 % ja kolme kertaa vuorokaudessa annetun 4 mg:n jälkeen 66 % (virtsaan erittyneen kokonaisradioaktiivisuuden osuus). Titsanidiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 2–4 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Titsanidiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka annoksilla 1-20 mg.

Erityiset potilasryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 25 ml/min), keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla, ja lopullisen puoliintumisaajan pituus noin 14 tuntia, mikä (keskimäärin noin 6-kertaisesti) suurentaa selvästi AUC-arvoa (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tällä potilasryhmällä ei ole suoritettu erityisiä tutkimuksia. Koska titsanidiini metaboloituu laajalti maksassa CYP1A2-entsyymien vaikutuksesta, maksan toiminnan huononeminen voi lisätä sen systeemistä altistusta. Titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Farmakokineettinen tieto tästä potilasryhmästä on vähäinen.

Sukupuolen ja etnisen taustan vaikutukset

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia titsanidiinin farmakokinetiikkaan. Etnisen taustan ja rodun vaikutusta titsanidiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Titsanidiinin akuutti toksisuus on vähäinen. Eläimillä havaittiin yliannostuksen merkkejä, kun kerta-annokset olivat yli 40 mg/kg, ja ne liittyivät lääkeaineen farmakologiseen vaikutukseen.

Toistettujen annosten toksisuus

Titsanidiinin toksiset vaikutukset liittyivät pääasiassa sen farmakologisiin vaikutuksiin. Jyrsijöillä vuorokausiannoksilla 24 mg/kg ja 40 mg/kg tehdyissä subkroonisissa ja kroonisissa tutkimuksissa alfa₂-agonistiset vaikutukset aiheuttivat keskushermoston stimulaatiota, esimerkiksi motorista kiihtymystä, aggressiivisuutta, vapinaa ja kouristuksia.

Koirilla havaittiin subkroonisissa ja kroonisissa tutkimuksissa pienempien suun kautta annettavien annosten yhteydessä usein keskushermostovälitteiseen lihasrelaksaatioon liittyviä merkkejä,

esimerkiksi sedaatiota ja ataksiaa. Tällaisia lääkaineen lihasrelaksaatioon liittyviä vaikutuksia havaittiin 13 viikkoa kestäneessä koirilla tehdyssä tutkimuksessa vuorokausiannoksilla 1–4 mg/kg ja 52 viikkoa kestäneessä koirilla tehdyssä tutkimuksessa vuorokausiannoksilla 1,5 mg/kg.

Koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta selvittävässä tutkimuksissa havaittiin QT-ajan pitenemistä ja bradykardiaa, kun vuorokausiannokset olivat vähintään 1,0 mg/kg.

Useissa toksisuustutkimuksissa havaittiin maksan toimintaa kuvaavan seerumin transaminaasipitoisuuden vähäistä suurenemista suurempien annosten yhteydessä. Ne eivät liittyneet johdonmukaisesti maksan histopatologisiin muutoksiin.

Mutageenisuus

Erilaiset *in vitro*- ja *in vivo* -analyysit eivät antaneet näyttöä titsanidiinin mahdollisesta mutageenisuudesta.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuudesta ei tullut esiin näyttöä kahdessa pitkäkestoisessa tutkimuksessa hiirillä (78 viikkoa) ja rotilla (104 viikkoa), kun rotille annettiin titsanidiinia ravinnossa enintään 9 mg/kg/vrk ja hiirille enintään 16 mg/kg/vrk. Nämä annokset vastasivat kasvunopeuden hidastumisen perusteella suurinta siedettyä annosta, eikä niillä havaittu hoitoon liittyviä neoplastisia tai preneoplastisia muutoksia.

Lisääntymistoksisuus

Reproduktiotutkimuksia suoritettiin rotilla annoksella 3 mg/kg/vrk ja kaniineilla annoksella 30 mg/kg/vrk, eikä niissä saatu todisteita teratogeenisuudesta. Annokset 10 mg ja 30 mg/kg/vrk lisäsivät tiineyden kestoa ja synnytyshäiriöitä naarasrotilla. Prenataalin ja postnataalin poikaskato lisääntyi ja kehityksen hidastumista (joka ilmeni sikiön alhaisempana painona ja luurangon luutumisen viivästyminenä) esiintyi. Näillä annoksilla emoilla oli merkittäviä lihasrelaksaation ja sedaation oireita.

Urosrotilla ei todettu fertiilitietin heikkenemistä annoksella 10 mg/kg/vrk eikä naarasrotilla annoksella 3 mg/kg/vrk. Fertiilitietti aleni urosrotilla annoksella 30 mg/kg/vrk (täysi palautuminen 2 viikon toipumisvaiheen jälkeen) ja naarasrotilla annoksella 10 mg/kg/vrk. Näillä annoksilla todettiin vaikutuksia emojen käyttäytymiseen ja kliinisiä oireita, kuten huomattavaa sedaatiota, painon laskua ja ataksiaa.

Titsanidiinin ja/tai sen metaboliittien tiedetään erittyneen jyrssiöiden maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus.

Läpipainopakkauksessa on 15, 20, 30, 100 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg: 24829

4 mg: 24830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2015