

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sirdalud 2 mg tabletti

Sirdalud 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Titsanidiinihydrokloridi vastaa titsanidiinia 2 mg tai 4 mg.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Sirdalud 2 mg: Valkoinen, pyöreä tabletti, jossa jakouurre ja koodi "OZ" tabletin toisella puolella.
Läpimitta 8 mm.

Sirdalud 4 mg: Valkoinen, pyöreä tabletti, jossa ristiurre ja koodi "RL" tabletin toisella puolella.
Läpimitta 9 mm.

2 mg ja 4 mg tabletit voidaan puolittaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kivuliaat lihasspasmit

- joihin liittyy selkärangan staattisia ja toiminnallisia häiriöitä (servikaali- ja lumbaalisyndroomat)
- leikkauksen jälkeen, esim. välilevytyräleikkaus tai lonkan osteoartriittileikkaus.

Spastisuus, joka johtuu neurologisista häiriöistä

- kuten multippeliskleroosista, kroonisesta myelopatiasta, selkäytimen degeneratiivisista sairauksista, aivohalvauksesta ja CP-aivovauriosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sirdaludilla on kapea terapeutinen alue ja plasman titsanidiinipitoisuuksissa on suuri potilaiden välinen vaihtelevuus, minkä takia annoksen sovittaminen potilaan tarpeen mukaan on tärkeää.

Pieni 2 mg:n aloitusannos kolme kertaa päivässä saattaa pienentää haittavaikutusten riskiä. Annoksen lisääminen tulee sovittaa huolellisesti potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan. Sirdalud voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Kivuliaiden lihasspasmien lievittäminen

Tavallinen annos on 2 - 4 mg tabletti x 3/vrk. Vaikeissa tapauksissa voidaan ottaa 2 - 4 mg:n ylimääräinen annos, mieluiten illalla päiväaikaisen uneliaisuuden minimoimiseksi.

Neurologisista häiriöistä johtuva spastisuus

Alkuannos ei saisi ylittää 6 mg vrk:ssa jaettuna kolmeen osa-annokseen. Annosta voidaan suurentaa asteittain 2 - 4 mg:lla kahdesti viikossa tai viikon välein. Optimaalinen terapeuttinen vaste saadaan yleensä 12 - 24 mg:n vuorokausiannoksilla, jotka annetaan 3 - 4 osa-annoksena yhtä pitkin aikavälein. Enimmäisannosta 36 mg vuorokaudessa ei pidä ylittää.

Pediatriiset potilaat

Käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille on vain vähän kokemusta, eikä Sirdaludia suositella käytettäväksi tässä ikäryhmässä.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Sirdaludin käytöstä geriatriisilla potilailla on vain vähän kokemusta. Sen vuoksi suositellaan lääkityksen aloittamista pienimmällä annoksella ja annoksen suurentamista pienin lisäyksin siedettävyyden ja tehon mukaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 25 ml/min, suositellaan lääkityksen aloittamista 2 mg:lla kerran päivässä. Annoksen suurentaminen tulee tehdä pienin lisäyksin siedettävyyden ja tehon mukaan. Jos tehoa on parannettava, on suositeltavaa lisätä ensin kerran päivässä annettavaa annostusta ennen annostuskertojen lisäämistä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Sirdaludin käyttö potilailla, joilla on voimakas maksan vajaatoiminta, on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Sirdalud metaboloituu laajalti maksassa ja tietoa siitä tämän potilasryhmän osalta on vähän (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Sen käytön on ajateltu olevan yhteydessä maksan toimintatutkimuksissa saatuihin poikkeaviin, mutta useimmilla potilailla käytön lopettamisen jälkeen palautuviin arvoihin (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 4.8 Haittavaikutukset). Sirdaludia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja lääkitys on aloitettava pienimmällä annoksella. Sen jälkeen annostusta tulee lisätä varovasti potilaan sietokyvyn mukaan.

Lääkityksen keskeyttäminen

Jos Sirdalud on lopetettava, annostus tulee keskeyttää vähitellen, erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia pitempiä aikoja rebound-hypertonian ja takykardian riskin estämiseksi tai riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Voimakkaasti huonontunut maksan toiminta (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka).
- Titsanidiinin yhtäaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin kanssa, on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

CYP-estäjät

Sirdaludin yhteiskäyttöä kohtalaisten ja voimakkaiden CYP1A2-estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Sirdaludia QT-välin pidentymistä aiheuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Hypotonia

Hypotoniaa voi esiintyä Sirdalud-hoidon aikana (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset) sekä yhteisvaikutuksena CYP1A2-estäjien ja/tai verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset). Voimakkaita hypotonian ilmenemismuotoja, kuten tajunnan menetystä ja verenkiertokollapsia, on myös todettu.

Lääkityksen keskeyttämisestä johtuva oireyhtymä

Kun Sirdaludia on käytetty pitkään ja/tai suuria annoksia ja/tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa, on äkillisen Sirdalud-hoidon keskeyttämisen jälkeen todettu rebound-hypertoniaa ja takykardiaa. Ääritapauksissa rebound-hypertonia voi aiheuttaa aivoverenkierron häiriön. Sirdaludia ei tule lopettaa äkillisesti, vaan sen tulee tapahtua asteittain (ks. kohdat 4.2 Annostus ja antotapa, 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.8 Haittavaikutukset).

Maksan vajaatoiminta

Koska titsanidiinin käytön yhteydessä on raportoitu maksan vajaatoimintaa, suositellaan maksan toimintakokeiden ottamista ennen hoidon aloittamista vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai maksasairauksia sairastavien potilaiden poissulkemiseksi. Kuukausittaisia toimintakokeita on myös tehtävä ensimmäisten 4 kuukauden aikana kaikille potilaille, ja erityisesti niille potilaille, joille kehittyy maksan vajaatoimintaan viittaavia kliinisiä oireita, kuten selittämätön pahoinvointi, anoreksia tai väsymys. Sirdalud-hoito on lopetettava, jos seerumin alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvot ovat jatkuvasti kolme kertaa suurempia kuin viitealueen yläraja.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 25 ml/min, titsanidiinin systeeminen altistus voi kohota jopa kuusinkertaiseksi verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta. Sen vuoksi suositellaan hoidon aloittamista 2 mg:lla kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Yliherkkyysoireyhtymät

Yliherkkyysoireyhtymiä, mukaan lukien anafylaksiaa, angioedeemaa, dermatiittia, ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa ja punoitusta on raportoitu titsanidiinin käytön yhteydessä. Potilaan huolellista tarkkailua suositellaan yhden tai kahden päivän ajan ensimmäisen annoksen annostelun jälkeen. Jos havaitaan anafylaksiaa tai angioedeemaa, johon liittyy anafylaktinen shokki tai hengitysvaikeus, on Sirdalud-hoito lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen lääketieteellinen hoito.

Sirdalud-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP1A2:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi nostaa titsanidiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Titsanidiinin kohonnut pitoisuus plasmassa voi aiheuttaa yliannostuksen oireita, kuten QT(c):n pidentymistä (ks. myös kohta 4.9 Yliannostus). Titsanidiinin samanaikaista käyttöä (suurina annoksina) muiden valmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa QT(c):n pidentymistä, ei suositella.

CYP1A2:n toimintaa lisäävien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi pienentää titsanidiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Pienemmät titsanidiinin pitoisuudet plasmassa voivat alentaa Sirdaludin terapeuttista vaikutusta.

Yhteisvaikutuksia, jotka aiheuttavat vasta-aiheen

Sirdaludin yhtäaikaisten käyttö fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin, jotka ovat CYP450 1A2-estäjiä ihmisellä, kanssa on vasta-aiheinen. Yhtäaikaisten käytössä fluvoksamiini nosti 33- ja siprofloksasiini 10-kertaisesti titsanidiinin AUC-arvoa (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala) (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet). Kliinisesti merkittävää, pidentynyttä verenpainetta laskua voi esiintyä yhdessä uneliaisuuden, huimauksen ja alentuneen psykomotorisen suorituskyvyn kanssa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Todettujen yhteisvaikutusten takia yhteiskäyttöä ei suositella

Sirdaludin yhtäaikaista käyttöä muiden CYP 1A2-estäjien, kuten eräiden rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, meksiletiini, propafenoni), simetidiinin, eräiden fluorokinolonien (enoksasiini, pefloksasiini, norfloksasiini), rofekoksibin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja tiklopidiinin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Sirdaludia ei suositella käytettäväksi yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä (esim. sisapridi, amitriptyliini ja atsitromysiini) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Todettuja yhteisvaikutuksia, jotka on otettava huomioon

Verenpainetta alentavat lääkevalmisteet

Jos Sirdaludia käytetään samanaikaisesti verenpainelääkkeiden, myös diureettien ja beeta-adrenoreseptoreja salpaavien lääkkeiden, kanssa, se saattaa toisinaan aiheuttaa hypotoniaa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) ja bradykardiaa. Kun Sirdaludia on annettu yhtä aikaa verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa, on Sirdalud-hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen joillakin potilailla todettu rebound-hypertoniaa ja takykardiaa. Ääritapauksissa rebound-hypertonia voi aiheuttaa aivoverenkierron häiriön (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Rifampisiini

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

Tupakointi

Sirdaludin antaminen tupakoiville miehille (> 10 savuketta päivässä) aiheuttaa noin 30 %:n alenemisen titsanidiinin systeemisessä altistuksessa. Pitkäaikainen hoito Sirdaludilla runsaasti tupakoivilla miehillä voi vaatia tavanomaisia annoksia suuremmat annokset. Tietoja ei ole saatavilla tupakoivilla naisilla, mutta annosmuutokset eivät ole tarpeen.

Alkoholi

Sirdalud-hoidon aikana alkoholin käyttöä tulee vähentää minimiin tai välttää sitä, koska se voi lisätä mahdollisia haittavaikutuksia (esim. sedaatiota tai hypotoniaa). Sirdalud voi tehostaa alkoholin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

Odotettavissa olevia ja huomioon otettavia yhteisvaikutuksia

Sedatiivit, hypnootit (esim. bentsodiatsepiinit tai baklofeeni) ja muut, kuten antihistamiinit, voivat tehostaa titsanidiinin sedatiivista vaikutusta.

Sirdaludin käyttöä tulee välttää muiden alfa-2 adrenergisten agonistien (kuten klonidiinin) ja digoksiinin kanssa niiden potentiaalisen additiivisen verenpainetta alentavan vaikutuksen takia.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja titsanidiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Eläintutkimukset osoittivat pre- ja postnataalikuolleisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat emoilta toksisia pidentyneen tiineysajan takia (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Koska kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana oleville naisille, titsanidiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hyödyt selvästi ylitä riskejä.

Seksuaalisesti aktiivisille naisille jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan raskaustestiä ennen Sirdalud-hoidon aloittamista.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että suoritettavat eläinkokeet ovat osoittaneet Sirdaludin olevan haitallinen kehittyvälle sikiölle. Seksuaalisesti aktiivisille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä (menetelmiä joilla raskauden todennäköisyys on alle 1 %) Sirdalud-hoidon aikana ja yhden vuorokauden ajan Sirdalud-hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö titsanidiini ihmisen rintamaitoon. Lääkkeen erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu imettävillä äideillä. Vaikka on epävarmaa, erittykö lääkettä rintamaitoon, voi sen fysiokemiallisten ominaisuuksien ja rakenteen perusteella pieniä määriä erittyä. Prekliinisten tulosten perusteella (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta) voidaan ihmisillä arvioida imeväisen saavan 0,7 % aikuisen annoksesta, kun äiti saa titsanidiinihoitoa.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet pienten määrien titsanidiinia erittyvän rotan rintamaitoon (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Sirdaludia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja ihmisillä. Eläinkokeet osoittavat alentunutta hedelmällisyyttä rotilla isoilla annoksilla (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, joilla ilmenee uneliaisuutta, heitehuimausta tai merkkejä tai oireita hypotoniasta, tulee pidättäytyä erityistä valppautta vaativista toiminnoista Sirdalud-hoidon aikana, esim. ajoneuvon kuljettamisesta tai koneiden parissa työskentelemisestä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset (Taulukko 1) on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmän mukaan. Kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät haittavaikutukset ensin mainittuna. Jokaisessa yleisyysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan vakavimmasta vähiten vakavaan. Lisäksi jokaisella haittavaikutuksella on CIOMS III:n mukainen yleisyysluokitus: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

| | |
|---|------------------------|
| Immuunijärjestelmä Tuntematon | Yliherkkyysoireet |
| Psyykkiset häiriöt Yleinen | Unettomuus, unihäiriöt |

| | |
|---|--|
| Hermosto Hyvin yleinen Tuntematon | Uneliaisuus, heitehuimaus Dysartria |
| Sydän Melko harvinainen | Bradykardia |
| Verisuonisto Yleinen | Hypotensio |
| Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon | Maha-suolikanavan häiriöt, suun kuivuminen Pahoinvointi Vatsakipu, oksentelu |
| Iho ja ihonalainen kudosis Tuntematon | Kutina, ihottuma |
| Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen | Lihashyökköus |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen | Väsymys |
| Tutkimukset Yleinen | Verenpaineen lasku, transaminaasiarvojen nousu |

Pienillä annoksilla, kuten niillä, joita suositellaan kivulialiden lihasspasmien lievitykseen, on raportoitu uneliaisuutta, väsymystä, heitehuimausta, suun kuivumista, verenpaineen laskua, pahoinvointia, maha-suolikanavan häiriöitä ja transaminaasiarvojen nousua. Nämä haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Spastisuuden hoitoon suositelluilla suuremmilla annoksilla samoja haittavaikutuksia, joita raportoitiin pienillä annoksilla, esiintyi useammin ja ne olivat voimakkaampia. Ne olivat kuitenkin harvoin niin vakavia, että olisivat vaatineet hoidon keskeyttämistä. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä: hypotensio, bradykardia, lihashyökköus, unettomuus, uihäiriöt, hallusinaatiot ja hepatiitti.

Spontaanisti raportoidut ja kirjallisuudessa kuvatut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

Sirdaludista on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia myyntiluvan myöntämisen jälkeen spontaanii-ilmoituksista ja kirjallisuudesta. Koska näitä haittavaikutuksia on ilmoitettu vapaaehtoisesti määrittelemätöntä kokoa olevasta populaatiosta ja niihin liittyy sekoittavia tekijöitä, ei ole mahdollista luotettavasti arvioida niiden yleisyyttä (mikä sen vuoksi on esitetty termillä tuntematon). Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmän mukaan, kussakin elinjärjestelmässä vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Spontaanisti raportoidut ja kirjallisuudessa kuvatut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

| | |
|---|--|
| Immuunijärjestelmä: | Yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, nokkosihottuma |
| Psyykkiset häiriöt: | Hallusinaatio, sekavuustila |
| Hermosto: | Huimaus |
| Verisuonisto: | Pyörtyminen |
| Silmät: | Näön hämärtyminen |
| Maksa ja sappi: | Hepatiitti, maksan vajaatoiminta |
| Iho ja ihonalainen kudosis: | Ihottuma, punoitus, kutina, dermatiitti |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: | Astenia, lääkityksen keskeyttämisestä johtuva oireyhtymä |

Lääkityksen keskeyttämisestä johtuva oireyhtymä

Kun Sirdaludia on käytetty pitkään ja/tai suuria annoksia ja/tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa, on äkillisen Sirdalud-hoidon keskeyttämisen jälkeen todettu rebound-hypertoniaa ja takykardiaa. Ääritapauksissa rebound-hypertonia voi aiheuttaa aivoverenkierron häiriön (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset ja kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Sirdalud-valmisteiden yliannostuksesta on saatu vain muutamia raportteja. Kaikki potilaat, myös yksi 400 mg Sirdaludia ottanut potilas, joiden on raportoitu ottaneen ainoana lääkkeenä Sirdalud-yliannoksen, toipuivat ilman komplikaatioita.

Oireet: Pahoinvointi, oksentelu, hypotonia, QT(c):n pidentyminen, heitehuimaus, uneliaisuus, supistuneet mustuaiset, levottomuus, hengityshäiriöt, kooma.

Hoito: Suositellaan, että lääke poistetaan antamalla toistuvasti suuria annoksia lääkeliittä. Tehostetun diureesin otaksutaan nopeuttavan Sirdaludin eliminaatiota. Jatkohoidon tulee olla oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi M03BX02

Titsanidiini on sentraalisesti vaikuttava luurankolihasrelaksantti. Sen pääasiallinen vaikutuskohta sijaitsee selkäytimessä, missä se tutkimusten mukaan, presynaptisia alfa₂-reseptoreita stimuloimalla, estää N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptoreita stimuloivien kiihottavien aminohappojen vapautumisen. Näin estyy liiallista lihastonusta aiheuttavien polysynaptisten signaalien transmissio spinaalisella interneuronitasolla ja lihastonus vähenee. Lihaksia relaksoivien ominaisuuksiensa lisäksi titsanidiinilla on kohtalainen sentraalinen analgeettinen vaikutus.

Sirdalud on tehokas sekä äkillisissä kivuliaissa lihasspasmeissa että spinaalista ja serebraalista alkuperää olevassa kroonisessa spastisuudessa. Se vähentää vastusta passiivisille liikkeille, lievittää spasmeja ja klonusta sekä voi lisätä tahdonalaista voimaa.

Antispastinen vaikutus (mitattuna Ashworthin asteikolla ja pendulum-testillä) ja Sirdaludin haittavaikutukset (sydämen syke ja verenpaine) riippuvat plasman titsanidiinipitoisuuksista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Titsanidiini imeytyy nopeasti ja miltei täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan noin 1 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta. Tabletin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 34 % (vaihtelukoefficienti 38 %), mikä johtuu laajasta ensikierron aineenvaihdunnasta. Titsanidiini

keskihuippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) on 12,3 ng/ml (vaihtelukerroin 10 %) 4 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 15,6 ng/ml (vaihtelukerroin 13 %) 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).

Jakautuminen

Keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) iv-annon jälkeen on 2,6 l/kg (vaihtelukerroin 21 %). Sitoutuminen plasman proteiineihin on 30 %.

Biotransformaatio

On osoitettu, että lääkeaine metaboloituu maksassa nopeasti ja laajalti (noin 95 %). Titsanidiini metaboloituu *in vitro* pääasiassa sytokromi P450 1A2:n välityksellä. Metaboliitit lienevät inaktiivisia.

Eliminaatio

Titsanidiini eliminoiduu systeemisestä kierrosta ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 2 - 4 tuntia. Metaboliitit erittyvät pääasiallisesti munuaisten kautta (noin 70 % annoksesta). Muuttumatonta lääkeainetta erittyy munuaisten kautta vain hyvin vähän (noin 4,5 %).

Lineaarisuus

Titsanidiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka annoksilla 1–20 mg.

Ominaispiirteet erityisissä potilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min)

Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla ja lopullisen puoliintumisajan pituus noin 14 tuntia, mikä (keskimäärin noin 6-kertaisesti) suurentaa selvästi AUC-arvoa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

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. Sirdalud on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Iäkkäät (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Farmakokineettinen tieto tästä potilasryhmästä on vähäinen.

Sukupuolen ja etnisen taustan vaikutukset

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta titsanidiinin farmakokinetiikkaan.

Etnisen taustan ja rodun vaikutusta titsanidiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin fertiiliteetin alenemista, tiineyden keston lisääntymistä ja kehityksen hidastumista.

Akuutti toksisuus

Titsanidiinin akuutti toksisuus on vähäinen. Yliannostuksen merkkejä nähtiin ja ne liittyivät lääkkeen farmakologiseen vaikutukseen.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Rotilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä peroraalisessa toksisuuskokeessa annettiin ravinnossa keskimäärin 1,7; 8 ja 40 mg/kg/vrk. Tärkeimmät löydökset liittyivät keskushermoston stimulaatioon, esim. motorinen kiihottuminen, aggressiivisuus, vapina ja konvulsiot, ja ne esiintyivät lähinnä vain suurimmilla annoksilla.

Koirilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annettiin 0,3, 1 ja 3 mg/kg/vrk kapseleissa ja 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annoksia, jotka olivat 0,15, 0,45 ja 1,5 mg/kg/vrk. Elektrokardiogrammin (EKG) muutokset ja keskushermostovaikutukset, joita havaittiin, kun vuorokausiannokset olivat 1 mg/kg tai enemmän, liittyivät lääkkeen korostuneisiin farmakologisiin vaikutuksiin. Vuorokausiannoksilla 1 mg/kg tai enemmän havaittuun seerumin ALAT-arvon ohimenevään suurenemiseen ei liittynyt histopatologisia löydöksiä, mutta tämä viittaa siihen, että maksa on potentiaalinen kohde-elin.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

In vitro- ja *in vivo* -kokeet sekä sytogeneettiset kokeet eivät antaneet näyttöä titaanidiinin mahdollisesta mutageenisuudesta.

Peroraalisissa toksisuuskokeissa rotille annettiin ravinnossa enintään 9 mg/kg/vrk, kun taas hiirille annettiin 16 mg/kg/vrk. Kummallakaan lajilla saadut tulokset eivät viitanneet siihen, että titaanidiinilla olisi karsinogeeninen potentiaali.

Lisääntymistoksisuus

Urosrotilla ei todettu fertiiliteetin heikkenemistä annoksella 10 mg/kg/vrk eikä naarasrotilla annoksella 3 mg/kg/vrk. Fertiiliteetti aleni urosrotilla annoksella 30 mg/kg/vrk ja naarasrotilla annoksella 10 mg/kg/vrk. Kehon pinta-alaan perustuen annokset olivat 6,7- ja 2,2-kertaiset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen 0,72 mg/kg/vrk nähden. Näillä annoksilla todettiin vaikutuksia emojen käyttäytymiseen ja kliinisiä oireita, kuten huomattavaa sedaatiota, painon laskua ja ataksiaa. Reproduktiotutkimuksia suoritettiin rotilla annoksella 3 mg/kg/vrk ja kaniineilla annoksella 30 mg/kg/vrk, eikä niissä saatu todisteita teratogeenisuudesta. Naarasrotilla annokset 10 mg ja 30 mg/kg/vrk lisäsivät tiineyden kestoa. Prenataalinen ja postnataalinen poikaskato lisääntyi ja kehityksen hidastumista esiintyi. Näillä annoksilla emoilla oli merkittäviä lihasrelaksaation ja sedaation oireita. Kehon pinta-alaan perustuen annokset olivat 2,2- ja 6,7-kertaiset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen 0,72 mg/kg nähden.

Imetys

Prekliiniset tutkimukset rotilla viittaavat siihen, että pieniä määriä lääkettä erittyy maitoon. Radioaktiivisuus rotan maidossa oli hiukan korkeampi kuin rotan plasmassa ja systeemisen altistuksen maito:plasma -suhdeluku oli 1,8. Mahdollinen selitys tälle on ei-ioninen passiivinen diffuusio.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Steariinihappo
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön laktoosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaukset ovat PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksia.

Pakkauskoot 30 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg tabletit: 9259

4 mg tabletit: 9260

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:14.05.1986

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.04.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sirdalud 2 mg tablett
Sirdalud 4 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tizanidinhydroklorid motsvarande tizanidin 2 mg eller 4 mg.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Sirdalud 2 mg: Vit, rund tablett med brytskåra och koden ”OZ” på tablettens ena sida. Diameter 8 mm.
Sirdalud 4 mg: Vit, rund tablett med korsskåra och koden ”RL” på tablettens ena sida. Diameter 9 mm.
2 mg och 4 mg tabletter kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Smärtsamma muskelspasmer

- som är förenade med statiska och funktionella störningar i ryggraden (cervikalt syndrom och lumbalsyndrom)
- efter operation, t.ex. operationer för att åtgärda diskbräck eller höftartros.

Spasticitet som beror på neurologiska störningar

- t.ex. multipel skleros, kronisk myelopati, degenerativa sjukdomar i ryggmärgen, stroke och CP-skada.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sirdalud har ett smalt terapeutiskt fönster och det finns stora skillnader i plasmakoncentrationen av tizanidin mellan olika patienter. Därför är det viktigt att dosen anpassas efter patientens behov.

En liten startdos om 2 mg tre gånger dagligen kan minska risken för biverkningar. En ökning av dosen bör noggrant anpassas efter patientens individuella behov. Sirdalud kan tas med eller utan föda.

Lindring av smärtsamma muskelspasmer

Den vanliga dosen är en 2–4 mg tablett tre gånger dagligen. I svåra fall kan patienten ta en tilläggsdos om 2–4 mg, helst på kvällen för att minimera sömnhet på dagen.

Spasticitet på grund av neurologiska störningar

Startdosen bör inte överskrida 6 mg per dygn, fördelat på tre doseringstillfällen. Dosen kan ökas stegvis med 2–4 mg två gånger i veckan eller med en veckas intervall. Optimalt terapeutiskt svar uppnås vanligen med dygnsdoser om 12–24 mg som ges vid 3–4 doseringstillfällen med jämna tidsintervaller. Den maximala dygnsdosen om 36 mg bör inte överskridas.

Pediatrik population

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning hos patienter yngre än 18 år, och Sirdalud rekommenderas inte för denna åldersgrupp.

Äldre patienter (65 år och äldre)

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas det att läkemedelsbehandlingen inleds med den lägsta dosen, som sedan höjs i små steg utgående från tolerabilitet och effekt.

Patienter med njursvikt

För patienter med kreatininclearance < 25 ml/min rekommenderas att läkemedelsbehandlingen inleds med 2 mg en gång dagligen. Dosökning bör ske i små steg utgående från tolerabilitet och effekt. Om effekten behöver förbättras är rekommendationen att först öka den dagliga engångsdosen innan antalet doseringstillfällen ökas (se avsnitt 4.4).

Patienter med leversvikt

Användning av Sirdalud hos patienter med svår leversvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Sirdalud metaboliseras i stor utsträckning i levern och det finns begränsad mängd data om detta beträffande den här patientgruppen (se avsnitt 5.2). Användning av Sirdalud har antagits ha samband med avvikande värden som observerats i studier med avseende på leverfunktionen men som hos de flesta patienter återställts efter att behandlingen avslutats (se avsnitten 4.4. och 4.8). Sirdalud ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig leversvikt, och läkemedelsbehandlingen ska inledas med den lägsta dosen. Därefter ska dosen ökas försiktigt enligt patientens tolerabilitet.

Avbrytande av läkemedelsbehandlingen

Om behandlingen med Sirdalud måste avslutas bör dosen trappas ner stegvis, i synnerhet hos patienter som har fått höga doser under längre perioder för att förebygga eller minimera risken för rebound-hypertoni och takykardi (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kraftigt försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).
- Samtidig användning av tizanidin och starka CYP1A2-hämmare, såsom fluvoxamin eller ciprofloxacin, är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

CYP-hämmare

Samtidig användning av Sirdalud och måttliga eller starka CYP1A2-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas när Sirdalud ges samtidigt med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

Hypotoni

Hypotoni kan förekomma under behandlingen med Sirdalud (se avsnitt 4.8) samt som interaktion med CYP1A2-hämmare och/eller blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5). Kraftiga manifestationer av hypotoni såsom medvetandeförlust och cirkulationskollaps har också konstaterats.

Utsättningssyndrom

När Sirdalud har använts länge och/eller i höga doser och/eller samtidigt med blodtryckssänkande läkemedel har rebound-hypertoni och takykardi konstaterats efter abrupt utsättning av Sirdalud. I extremfall kan rebound-hypertoni orsaka en cerebrovaskulär störning. Behandling med Sirdalud ska inte avslutas plötsligt, utan det bör ske stegvis (se avsnitten 4.2, 4.5 och 4.8).

Leversvikt

Eftersom leversvikt har rapporterats i samband med användning av tizanidin rekommenderas leverfunktionstester innan behandlingen inleds för att utesluta patienter med svår leversvikt eller leversjukdomar. Månatliga leverfunktionstester ska också utföras under de fyra första månaderna hos alla patienter och i synnerhet hos dem som utvecklar kliniska symtom som tyder på leversvikt, såsom oförklarligt illamående, aptitlöshet eller trötthet. Behandlingen med Sirdalud måste avslutas om serumhalterna av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) kontinuerligt är tre gånger högre än det övre referensvärdet.

Patienter med njursvikt

Hos patienter med kreatininclearance < 25 ml/min kan den systemiska exponeringen för tizanidin öka så att den blir upp till sexfaldig jämfört med patienter med normal njurfunktion. Därför är rekommendationen att behandlingen inleds med en startdos om 2 mg en gång dagligen (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, dermatit, hudutslag, urtikaria, pruritus och rodnad har rapporterats i samband med användning av tizanidin. Det rekommenderas att patienten hålls under noggrann uppsikt under en till två dagar efter administrering av den första dosen. Om anafylaxi eller angioödem förenat med anafylaktisk chock eller andningssvårigheter observeras ska behandlingen med Sirdalud avbrytas omedelbart och adekvat medicinsk behandling sättas in.

Sirdalud-tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP1A2-enzymets funktion kan höja koncentrationen av tizanidin i plasma (se avsnitt 5.2).

Förhöjd koncentration av tizanidin i plasma kan orsaka symtom på överdos, såsom QT(c)-förlängning (se även avsnitt 4.9). Samtidig användning av tizanidin (i stora doser) och andra preparat som kan orsaka QT(c)-förlängning rekommenderas inte.

Samtidig användning av läkemedel som inducerar CYP1A2-enzymet kan minska koncentrationen av tizanidin i plasma (se avsnitt 5.2). Lägre plasmakoncentrationer av tizanidin kan minska den terapeutiska effekten av Sirdalud.

Interaktioner som orsakar kontraindikation

Samtidig användning av Sirdalud och fluvoxamin eller ciprofloxacin som är CYP450 1A2-hämmare hos människa är kontraindicerad. Vid samtidig användning ökade fluvoxamin och ciprofloxacin AUC-värdet (area under koncentrationstidskurvan) för tizanidin 33-faldigt respektive 10-faldigt (se avsnitt 4.3). Kliniskt signifikant, förlängd blodtryckssänkning kan förekomma i kombination med sömnhet, yrsel och nedsatt psykomotorisk prestationsförmåga (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning rekommenderas inte på grund av konstaterade interaktioner

Samtidig användning av Sirdalud och andra CYP1A2-hämmare, såsom vissa läkemedel mot rytmrubbningar (amiodaron, mexiletin, propafenon), cimetidin, vissa fluorokinoloner (enoxacin, pefloxacin, norfloxacin), rofecoxib, orala preventivmedel och tiklopidin, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av Sirdalud och läkemedel som man vet att förlänger QT-intervallet (t.ex. cisaprid, amitriptylin och azitromycin) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Konstaterade interaktioner som bör beaktas

Blodtryckssänkande läkemedel

Om Sirdalud används samtidigt med blodtryckssänkande läkemedel, inklusive diuretika och läkemedel som blockerar beta-adrenoreceptorer, kan det ibland orsaka hypotoni (se avsnitt 4.4) och bradykardi. När Sirdalud har getts samtidigt med blodtryckssänkande läkemedel har rebound-hypertoni och takykardi konstaterats hos vissa patienter efter abrupt utsättning av Sirdalud. I extremfall kan rebound-hypertoni orsaka en cerebrovaskulär störning (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Rifampicin

Samtidig användning av Sirdalud och rifampicin orsakar en sänkning av tizanidinkoncentrationen med 50 %. Därför kan den terapeutiska effekten av Sirdalud minska under behandlingen med rifampicin, vilket kan ha klinisk betydelse för vissa patienter. Långvarig samtidig användning ska undvikas, och om samtidig användning övervägs är en noggrann bestämning (ökning) av dosen nödvändig.

Rökning

Användning av Sirdalud hos rökande män (>10 cigaretter per dag) orsakar en minskning av den systemiska exponeringen för tizanidin på ca 30 %. Långvarig behandling med Sirdalud hos storrökande män kan kräva högre doser än normalt. Det finns inga tillgängliga data om rökande kvinnor, men dosjusteringar är inte nödvändiga.

Alkohol

Under behandling med Sirdalud bör patienten använda minimalt med alkohol eller undvika det helt, eftersom alkohol kan öka förekomsten av eventuella biverkningar (t.ex. sedation eller hypotoni). Sirdalud kan förstärka alkoholens hämmande effekt på det centrala nervsystemet.

Förväntade interaktioner som bör tas i beaktande

Sedativa, hypnotika (t.ex. bensodiazepiner eller baklofen) och andra läkemedel, såsom antihistaminer, kan förstärka den sedativa effekten av tizanidin.

Samtidig användning av Sirdalud och andra alfa-2-adrenerga receptoragonister (såsom klonidin) och digoxin bör undvikas på grund av deras potentiella additiva blodtryckssänkande effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av tizanidin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier visade på en ökning av pre- och postnatal dödlighet vid doser som var toxiska för honorna på grund av förlängd dräktighetstid (se avsnitt 5.3).

Eftersom kontrollerade studier med gravida kvinnor inte har gjorts bör tizanidin inte användas under graviditet om inte nytan klart uppväger riskerna.

För sexuellt aktiva kvinnor som kan bli gravida rekommenderas graviditetstest innan behandling med Sirdalud sätts in.

Kvinnor som kan bli gravida bör informeras om att djurstudier har visat att Sirdalud har en skadlig inverkan på foster. Sexuellt aktiva kvinnor som kan bli gravida rekommenderas använda en tillförlitlig preventivmetod (med en sannolikhet för graviditet på under 1 %) under behandlingen med Sirdalud och i ett dygn efter att behandlingen avslutats.

Amning

Det är okänt om tizanidin utsöndras i bröstmjölk. Utsöndringen av läkemedlet i bröstmjölk har inte undersökts hos ammande mödrar. Även om det är osäkert huruvida läkemedlet utsöndras i bröstmjölk

kan små mängder utsöndras utgående från dess fysiokemiska egenskaper och struktur. Baserat på prekliniska uppgifter (se avsnitt 5.3) är uppskattningen beträffande människa att ett spädbarn som ammas får 0,7 % av dosen för en vuxen när modern får behandling med tizanidin.

Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska data om försöksdjur har visat att små mängder tizanidin utsöndras i bröstmjolk hos råttor (se avsnitt 5.3).

Sirdalud ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data beträffande människa. Djurstudier visar på nedsatt fertilitet hos råttor vid höga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som uppvisar sömnhet, svindel eller tecken eller symtom på hypotoni bör avhålla sig från aktiviteter som kräver särskild uppmärksamhet, t.ex. att köra ett fordon eller använda maskiner, under behandlingen med Sirdalud.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som har observerats i kliniska prövningar (Tabell 1) presenteras enligt MedDRA:s system för organklassificering. Inom varje organsystem klassificeras biverkningarna enligt frekvens så att de vanligaste biverkningarna nämns först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom anges motsvarande frekvenskategori för varje biverkning i enlighet med konventionen CIOMS III: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Biverkningar

| | |
|--|---|
| Immunsystemet Ingen känd frekvens | Överkänslighetsreaktioner |
| Psykiska störningar Vanliga | Sömlöshet, sömnstörningar |
| Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Ingen känd frekvens | Sömnighet, svindel Dysartri |
| Hjärtat Mindre vanliga | Bradykardi |
| Blodkärl Vanliga | Hypotoni |
| Magtarmkanalen Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens | Störningar i mag-tarmkanalen, muntorrhet Illamående Buksmärta, kräkningar |
| Hud och subkutan vävnad Ingen känd frekvens | Pruritus, hudutslag |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanliga | Muskelsvaghet |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mycket vanliga | Trötthet |
| Undersökningar Vanliga | Blodtryckssänkning, ökning av transaminasvärden |

I samband med användning av små doser, såsom de som rekommenderas för lindring av smärtsamma muskelpasmer, har sömnhet, trötthet, svindel, muntorrhet, blodtryckssänkning, illamående,

störningar i mag-tarmkanalen och ökning av transaminasvärden rapporterats. Dessa biverkningar var vanligen lindriga och övergående.

Samma biverkningar som rapporterades för små doser förekom oftare och var kraftigare vid användning av de högre doserna som rekommenderas för behandling av spasticitet. De var ändå sällan så allvarliga att de skulle ha krävt att behandlingen avbryts. Dessutom kan följande biverkningar förekomma: hypotoni, bradykardi, muskelsvaghet, sömnlöshet, sömnstörningar, hallucinationer och hepatit.

Biverkningar som rapporterats spontant och som beskrivits i litteraturen (ingen känd frekvens)
Följande biverkningar av Sirdalud har rapporterats spontant och i litteraturen efter godkännande för försäljning. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt i en population av odefinierad storlek och är beroende av olika omständigheter är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt bedöma deras frekvens (och därför anges frekvensen som *ingen känd frekvens*). Biverkningarna presenteras i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem, inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar som rapporterats spontant och som beskrivits i litteraturen (ingen känd frekvens)

| | |
|---|---|
| Immunsystemet | Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, urtikaria |
| Psykiska störningar: | Hallucinationer, konfusion |
| Centrala och perifera nervsystemet: | Yrsel |
| Blodkärl: | Synkope |
| Ögon: | Dimsyn |
| Lever och gallvägar: | Hepatit, leversvikt |
| Hud och subkutan vävnad: | Hudutslag, rodnad, pruritus, dermatit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: | Asteni, utsättningssyndrom |

Utsättningssyndrom

När Sirdalud har använts länge och/eller i höga doser och/eller samtidigt med blodtryckssänkande läkemedel har rebound-hypertoni och takykardi konstaterats efter abrupt utsättning av Sirdalud. I extremfall kan rebound-hypertoni orsaka en cerebrovaskulär störning (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Endast några få rapporter har inkommit beträffande överdosering av Sirdalud. Alla patienter som enligt rapporter hade tagit en överdos av Sirdalud som enda läkemedel återhämtade sig utan komplikationer, också en patient som tog 400 mg Sirdalud.

Symtom: Illamående, kräkningar, hypotoni, QT(c)-förlängning, svindel, sömnhet, mios, rastlöshet, andningssvårigheter, koma.

Behandling: Rekommendationen är att läkemedlet avlägsnas genom att upprepade gånger ge höga doser medicinskt kol. Forcerad diures antas påskynda elimineringen av Sirdalud. Den fortsatta behandlingen ska vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel, centralt verkande, ATC-kod M03BX02

Tizanidin är ett centralt verkande skelettmuskelavslappnande medel. Dess huvudsakliga verkningsställe är i ryggmärgen, där det enligt forskning stimulerar presynaptiska alfa₂-receptorer och därigenom hämmar frisättningen av excitatoriska aminosyror som stimulerar N-metyl-D-aspartat-receptorer (NMDA-receptorer). Transmissionen av polysynaptiska signaler som orsakar överdriven muskeltonus hämmas därigenom på spinal interneuronnivå och muskeltonus minskar. Förutom muskelrelaxerande egenskaper har tizanidin en måttlig central analgetisk effekt.

Sirdalud är effektivt mot såväl plötsliga, smärtsamma muskelspasmer som kronisk spasticitet med spinalt och cerebralt ursprung. Det minskar motståndet mot passiva rörelser, lindrar spasmer och klonus och kan öka den viljestyrda kraften.

Den antispastiska effekten (mätt med Ashworth-skalan och pendulum-test) och biverkningarna av Sirdalud (hjärtfrekvens och blodtryck) är beroende av plasmakoncentrationen av tizanidin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tizanidin absorberas snabbt och så gott som fullständigt. Maximal plasmakoncentration uppnås ca 1 timme efter att läkemedlet administrerats. Tablettens genomsnittliga absoluta biotillgänglighet är ca 34 % (variationskoefficient 38 %), vilket beror på en omfattande förstapassagemetabolism. Den genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}) för tizanidin är 12,3 ng/ml (variationskoefficient 10 %) efter en enkeldos om 4 mg och 15,6 ng/ml (variationskoefficient 13 %) efter en upprepad dos om 4 mg.

Samtidigt intag av mat har ingen väsentlig inverkan på den farmakokinetiska profilen för tizanidin (4 mg tablett). Även om C_{max} är ca 1/3 högre när tablett ges med mat torde det inte ha någon klinisk betydelse, och det har ingen betydande inverkan på absorptionen (AUC).

Distribution

Efter intravenös tillförsel är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) 2,6 l/kg (variationskoefficient 21 %). Bindningsgraden till plasmaproteiner är 30 %.

Metabolism

Det har påvisats att läkemedlet metaboliseras snabbt och i stor omfattning (ca 95 %) i levern. Tizanidin metaboliseras i huvudsak av cytokrom P450 1A2 *in vitro*. Metaboliterna torde vara inaktiva.

Eliminering

Tizanidin elimineras från den systemiska cirkulationen och den genomsnittliga terminala halveringstiden är 2–4 timmar. Metaboliterna utsöndras i huvudsak renalt (ca 70 % av dosen). Endast mycket små mängder av läkemedlet (ca 4,5 %) utsöndras renalt i oförändrad form.

Linjäritet

Tizanidin har en linjär farmakokinetik när dosen är 1–20 mg.

Särdrag hos särskilda populationer

Njursvikt (kreatininclearance < 25 ml/min)

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen är två gånger högre än hos friska frivilliga, och den terminala halveringstiden är ca 14 h, vilket klart höjer AUC-värdet (i genomsnitt ca sexfaldigt) (se avsnitt 4.4).

Leversvikt

Inga särskilda studier har utförts på patienter i denna grupp. Eftersom tizanidin i stor utsträckning metaboliseras av CYP1A2-enzymen i levern kan en försämring av leverfunktionen öka den systemiska exponeringen för läkemedlet. Användning av Sirdalud hos patienter med svår leversvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter (65 år och äldre)

Mängden farmakokinetiska data för den här patientgruppen är begränsad.

Inverkan av kön och etnisk bakgrund

Kön har ingen kliniskt signifikant inverkan på farmakokinetiken för tizanidin.

Inverkan av etnisk bakgrund och ras på farmakokinetiken för tizanidin har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, mutagenitet och karcinogenitet orsakade av upprepad exponering visade inte några särskilda risker för människa.

I studier avseende reproduktionstoxicitet observerades nedsatt fertilitet, förlängd dräktighetstid och långsammare utveckling.

Akut toxicitet

Den akuta toxiciteten av tizanidin är låg. Tecken på överdosering sågs och de var relaterade till läkemedlets farmakologiska effekt.

Toxicitet orsakad av upprepad exponering

I en 13 veckors peroral toxicitetsstudie på råttor tillsattes i medeltal 1,7; 8 och 40 mg/kg per dygn i födan. De viktigaste fynden var relaterade till stimulering av centrala nervsystemet, t.ex. motorisk oro, aggressivitet, tremor och konvulsioner, och de förekom huvudsakligen endast i samband med de högsta doserna.

I en 13 veckors studie på hundar gavs kapslar med 0,3; 1 och 3 mg/kg per dygn, och i en 52 veckors studie gavs doser om 0,15; 0,45 och 1,5 mg/kg per dygn. Elektrokardiogram (EKG) förändringarna och effekterna på centrala nervsystemet, som observerades när dygnsdoserna var 1 mg/kg eller högre, var relaterade till läkemedlets förstärkta farmakologiska effekter. Den övergående förhöjningen av ALAT-värdet i serum, som förekom när dygnsdosen uppgick till 1 mg/kg eller mer, var inte förenad med några histopatologiska fynd utan är i linje med att levern är ett potentiellt målorgan.

Karcinogenitet och mutagenitet

Inga bevis på eventuell mutagenitet hos tizanidin framkom i *in vitro*- och *in vivo*-studier eller i cytogenetiska studier.

I perorala toxicitetsstudier tillsattes högst 9 mg/kg respektive 16 mg/kg per dygn i födan för råttor och möss. I resultaten för båda arterna fanns inget som tydde på att tizanidin skulle ha karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet

Ingen försämring av fertiliteten konstaterades hos hanråttor och honråttor som fick doser om 10 mg/kg respektive 3 mg/kg per dygn. Fertiliteten försämrades hos hanråttor när dosen var 30 mg/kg per dygn och hos honråttor när dosen var 10 mg/kg per dygn. Baserat på kroppsytan var doserna 6,7-faldiga respektive 2,2-faldiga jämfört med den högsta rekommenderade dosen för människa, som är 0,72 mg/kg per dygn. Med dessa doser konstaterades effekter på honornas beteende samt kliniska symtom såsom betydande sedation, viktnedgång och ataxi.

Reproduktionsstudier utfördes på råttor och kaniner med doser om 3 mg/kg per dygn respektive 30 mg/kg per dygn, och i dem framkom inga bevis på teratogenicitet. Doser om 10 mg och 30 mg/kg per dygn förlängde dräktighetstiden hos honråttor. Den prenatala och postnatala förlusten av ungar ökade och långsammare utveckling förekom. Med dessa doser hade honorna betydande symtom på muskelrelaxation och sedation. Baserat på kroppsytan var doserna 2,2-faldiga respektive 6,7-faldiga jämfört med den högsta rekommenderade dosen för människa, som är 0,72 mg/kg.

Amning

Prekliniska studier på råttor tyder på att läkemedlet utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Radioaktiviteten hos råttor var aningen högre i mjölk än i plasma och mjölk/plasmakvoten för den systemiska exponeringen var 1,8. En möjlig förklaring till detta är icke-jonisk passiv transport (diffusion).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Stearinsyra
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri laktos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningarna är PVC/PE/PVDC/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg tabletter: 9259
4 mg tabletter: 9260

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.05.1986
Datum för den senaste förnyelsen: 10.04.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.12.2022