

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEVALUD 4 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 4 mg tizanidine eşdeğer miktarda 4.58 mg tizanidin hidroklorür içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz susuz.....145.46 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, hafif bombeli, bir yüzü ortadan çentikli, diğer yüzü "DEVA" baskılı, homojen görünümlü yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ağrılı kas spazmların tedavisinde:

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

Nörolojik bozukluklara bağlı spastisitenin tedavisinde:

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

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

Eğer DEVALUD '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).

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda DEVALUD kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 5).

DEVALUD karaciğerde kapsamlı şekilde metabolize olmaktadır; diğer yandan bu popülasyondaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2). İlacın kullanımı karaciğer fonksiyon testlerini geri dönüşümlü anormallik ile ilişkilendirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4 ve bölüm 4.8). DEVALUD 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 DEVALUD 'un bu hasta popülasyonunda uygulanması önerilmez.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü hastalarda):

Yaşlılarda DEVALUD 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 maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Ciddi olarak bozulmuş karaciğer işlevinde (bkz. Bölüm 5.2),
- Tizanidinin, fluvoksamin veya siprofloksasin gibi güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanılması durumunda (bkz. Bölüm 4.5)

kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYP inhibitörleri

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

Hipotansiyon

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

Ani ilaç kesilmesi sendromu

DEVALUD '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. DEVALUD aniden değil, daha çok kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Tizanidinde bağlantılı karaciğer fonksiyon bozukluğu nadiren ve 12 mg'a kadar dozlarda bildirildiğinden, 12 mg ve üzerinde doz uygulanan hastalarda ve açıklanamayan mide bulantısı, anoreksi ve halsizlik gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündürebilen klinik belirtilerin geliştiği hastalarda ilk dört ay karaciğer fonksiyon testlerinin aylık olarak izlenmesi önerilir. Serum SGPT ve SGOT düzeyleri sürekli olarak normalin üst sınırının üç katının üzerinde kalırsa DEVALUD 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. DEVALUD QT aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.9).

DEVALUD tabletler için;

DEVALUD tabletler laktoz içerir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP inhibitörleri

CYP1A2 aktivitesini inhibe ettiği bilinen ilaçlarla eşzamanlı uygulama tizanidinin plazma düzeyleri artırabilir (bkz. Bölüm 5.2).

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

Bir kontrendikasyona neden olan gözlenmiş etkileşimler

DEVALUD 'un CYP1A2 inhibitörleri olan fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Tizanidinin fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı sonucu tizanidinin EAA'sinde sırasıyla 33-kat ve 10-kat artış rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3). Klinik olarak anlamlı ve uzun süreli hipotansiyon, uyuklama hali, baş dönmesi ve azalan

psikomotor performans ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4). Tizanidinin artmış plazma düzeyleri, QT(c) uzaması gibi doz aşımı semptomları ile sonuçlanabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.9).

Bir eşzamanlı kullanımın önerilmemesine neden olan gözlenmiş etkileşimler DEVALUD 'un antiaritmikler (amiodaron, meksiletin, propafenon), simetid, florokinolonlar (enoksasin, pefloksasin, narfloksasin), rofekoksib, oral kontraseptifler ve tiklopidin gibi diğer CYP1A2 inhibitörleriyle birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Göz önüne alınacak gözlenmiş etkileşimler

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

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

Antihipertansifler

DEVALUD '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 ve Bölüm 4.8).

Rifampisin

Rifampisinle eşzamanlı DEVALUD uygulaması tizanidin konsantrasyonlarında %50 azalmaya yol açar. Bu nedenle, DEVALUD '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) DEVALUD uygulaması tizanidinin sistemik maruziyetinde yaklaşık %30 azalmaya neden olmaktadır. Yoğun sigara kullananlarda DEVALUD ile uzun vadeli tedavi ortalama dozlardan daha yüksek dozlar gerektirebilir.

Alkol

DEVALUD 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 DEVALUD 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 DEVALUD '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 gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

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

DEVALUD, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçan sütünde küçük miktar tizanidin atılmıştır. İnsana ait herhangi bir veri olmadığından, DEVALUD 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).

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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), izole bildirimler dahil.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuklama hali, baş dönmesi.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrointestinal bozukluk, ağız kuruluğu.

Yaygın: Mide bulantısı.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas zayıflığı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk.

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında düşme, transaminaz artışı.

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

Spastisite tedavisinde önerilen daha yüksek dozlarda, düşük dozlarda bildirilen yan etkiler, daha sık ve daha belirgindir, fakat nadiren tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette olabilmektedirler. Ayrıca 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 DEVALUD'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, konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları:

Baş dönmesi

Göz hastalıkları:

Bulanık görme

Vasküler hastalıklar:

Senkop

Hepato-bilier hastalıklar:

Hepatit, karaciğer yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Asteni, geri çekme sendromu

Ani ilaç kesilmesi sendromu

DEVALUD '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).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

400 mg DEVALUD alan bir hasta da dahil aşırı dozda DEVALUD 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 DEVALUD 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 omuriliklidir ve verilere göre presinaptik alfa₂-reseptörleri stimüle ederek, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini stimüle eden eksitatuvar aminoasitlerin serbestlenmesini inhibe eder. Kas hipertonisinden sorumlu olan, spinal internöron düzeyindeki polisınaptik sinyal geçişini de böylece inhibe ederek kas tonusunu azaltır. Kas gevşetici özelliklerine ek olarak tizanidinin orta derecede santral analjezik etkisi de vardır.

DEVALUD, 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.

DEVALUD '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 2.6 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %30'dur. Farmakokinetik parametrelerde (Cmaks 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 P4501A2 tarafından metabolize edilir. Metabolitlerin belirgin bir aktiviteyi yoktur.

Eliminasyon:

Tizanidinin sistemik dolaşımdan eliminasyon ortalama terminal yarı-ömrü 2-4 saattir. Metabolitler başlıca böbreklerden (dozun ortalama %70'i) atılır. Değişmemiş ilacın çok az bir kısmı (yaklaşık %2.7) böbrekten atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Besinlerin etkisi:

Yiyeceklerle birlikte alınmasıyla Cmaks'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. DEVALUD şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik 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 gözükümüştür. Günde 1 mg/kg veya daha yüksek dozlarda görülen geçici SGPT yükselmeleriyle histopatolojik bulgular arasında bağlantı bulunamamıştır ama bu değişiklik, karaciğerin toksisite açısından hedef organ kimliğini taşıdığını göstermiştir.

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

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

Mikrokristalin selüloz

Laktoz, susuz

Koloidal silikon dioksit

Stearik asit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3 Raf mrü

36 Ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayımız.

6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

Bir yüzü şeffaf PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı 30 tabletlik blisterler. Her bir karton kutu 30 tablet içermektedir.

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

Özel bir talimat yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

206/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ