

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANTADİNE® 6 mg değiştirilmiş salımlı sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir kapsül 6 mg tizanidine eşdeğer 6,864 mg tizanidin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Nötr pellet 116.600 mg (72,875 mg -106,689 mg sukroz içerir)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Sarı ya da sarımsı küresel pelletler içeren, opak beyaz renkli kapak, opak beyaz renkli gövde, 2 numaralı sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Nörolojik bozukluklara bağlı spastisitenin tedavisinde:

- Örneğin multipl skleroz, beyin hasarı ve omurilik hasarı.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

- Nörolojik bozukluklara bağlı spastisite: Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 6 mg'lık bir

kapsüldür; gerektiğinde günlük doz her yarım haftada veya her hafta 6 mg'lık 1 kapsül arttırılabilir. Mutad doz günde 6 – 24 mg arasında değişmektedir. Klinik deneyimlere göre, günde bir kez, iki 6 mg kapsül ya da 12 mg bir kapsül olarak verilen toplam 12 mg dozun hastaların çoğunluğu için optimum doz olduğunu ve nadiren 24 mg'a (6 mg'lık 4 doz) gereksinim duyulduğu gözlenmiştir.

Tedavinin sonlandırılması:

Eğer SANTADİNE®'in durdurulması gerekiyorsa, rebound hipertansiyon ve taşikardi riskini en aza indirmek için özellikle uzun bir süre boyunca yüksek dozda ilaç almış hastalarda dozaj yavaş yavaş azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

SANTADİNE® karaciğerde kapsamlı şekilde metabolize olmaktadır; diğer yandan bu popülasyondaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). İlacın kullanımı karaciğer fonksiyon testlerin geri dönüşümlü anormallik ile ilişkilendirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler). SANTADİNE® 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 SANTADİNE®'in bu hasta popülasyonunda uygulanması önerilmez.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda SANTADİNE® uygulaması ile ilgili deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalarda SANTADİNE® kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle tedavinin en düşük etkili dozda başlatılması önerilmektedir ve artışlar tolerabilite ve etkililiğe göre küçük adımlarla yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYP inhibitörleri

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

Hipotansiyon

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

Ani ilaç kesilmesi sendromu

SANTADİNE®'ın özellikle uzun-sürekli tedavilerden sonra ve/veya yüksek günlük dozlarda ve/veya antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığı durumlarda ani olarak bırakılmasının ardından rebound olaylar bildirilmiştir. Bu koşullar altında hastalarda hipertansiyon ve taşikardi gelişebilir. Ekstrem vakalarda rebound hipertansiyonu inmeye neden olabilir. SANTADİNE® aniden değil, daha çok kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8.İstenmeyen etkiler).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Tizanidinle bağlantılı karaciğer fonksiyon bozukluğu nadiren 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 (ALT) ve SGOT (AST) düzeyleri sürekli olarak normalin üst sınırının üç katının üzerinde kalırsa SANTADİNE® 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.(bkz. "Pozoloji/Uygulama"). Doz artışları tolerabilite ve etkililiğe göre küçük adımlarla yapılmalıdır. Eğer etkililiğin artırılması

gerekiyorsa, uygulama sıklığı artırılmadan önce ilk olarak günde bir kere uygulanan dozun arttırılması önerilir.

Tizanidin ile ilişkili olarak anafilaksi, anjioödem, dispne, dermatit, döküntü, ürtiker, pruritis ve eritem gibi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. İlk tizanidin dozu uygulamasından sonra bir ila iki gün boyunca hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi tavsiye edilir. Anafilaktik şok veya dispne ile anafilaksi veya anjioödem gözlenirse, SANTADİNE® ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun medikal tedavi uygulanmalıdır.

Uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes

SANTADİNE®'in QT aralığını uzatan (cisaprid, amitriptilin ve azitromisin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla) tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır; bkz. “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Koroner kalp hastalığı ve/veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda SANTADİNE® tedavisini başlatırken düzenli aralıklarla EKG takibi yapılmalıdır. Myasthenia gravis hastalarında SANTADİNE® kullanmadan önce dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır. Çocuklar ve adolesanlardaki deneyim ve SANTADİNE® kullanımına ait veriler kısıtlıdır bu nedenle bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

Yaşlı hastalarda SANTADİNE® kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

SANTADİNE® sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP inhibitörleri

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

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

Bir kontrendikasyona neden olan gözlenmiş etkileşimler

SANTADİNE®'in CYP1A2 inhibitörleri olan fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Tizanidinin fluvoksamin veya siprofloksasin ile birlikte kullanımı sonucu tizanidinin EAA'sinde sırasıyla 33-kat ve 10-kat artış rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Bu durum, klinik olarak anlamlı uyuklama hali, baş dönmesi ve azalan psikomotor performans ile birlikte kan basıncında uzun-süreli düşüşe neden olabilir. (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Tizanidinin artmış plazma düzeyleri, QT(c) uzaması gibi doz aşımı semptomları ile sonuçlanabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Bir eşzamanlı kullanımın önerilmemesine neden olan gözlenmiş etkileşimler

SANTADİNE®'in antiaritmik ilaçlar (amiodaron, meksiletin, propafenon), simetidin, florokinolonlar (enoksasin, pefloksasin, narfloksasin), rofekoksib, oral kontraseptifler ve tiklodipin gibi diğer CYP1A2 inhibitörleriyle birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Göz önüne alınacak gözlenmiş etkileşimler

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

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

Antihipertansifler

SANTADİNE®'in diüretikler dahil antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanımı nadiren hipotansiyon ve bradikardiye neden olur. SANTADİNE®'in antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığı durumlarda ani olarak kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon ve rebound taşikardi gözlemlenmiştir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, inmeye neden olabilir (Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Rifampisin

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

Sigara kullanımı

Erkek içicilerde (günde >10 sigara) SANTADİNE® uygulaması tizanidinin sistemik maruziyetinde yaklaşık %30 azalmaya neden olmaktadır. Yoğun sigara kullananlarda SANTADİNE® ile uzun süreli tedavi ortalama dozlardan daha yüksek dozlar gerektirebilir.

Alkol

SANTADİNE® 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 SANTADİNE® tarafından kuvvetlendirilebilir.

Göz önüne alınacak beklenen etkileşimler

SANTADİNE®'in ve diğer santral etkili (örn. sedatifler, psikotrop ilaçlar, bazı antihistaminler, genel anestetikler ve analjeziklerin) eş zamanlı olarak kullanımı bunların etkisini arttırabilir.

Bu, aynı zamanda, SANTADİNE®'in etkilerini tahmin edilemeyecek bir şekilde değiştirebilen

veya güçlendirebilen eş zamanlı alkol tüketimi için özellikle önemlidir. SANTADİNE® alkolün CNS-depresan etkilerini artırabilir.

Potansiyel aditif hipotansif etkileri nedeniyle diğer alfa-2 adrenerjik agonistler (örn., klonidin) kullanıldığında SANTADİNE®'dan kaçınılmalıdır.

SANTADİNE® QT aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

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, cinsel yönden aktif kadınlar SANTADİNE® ile tedaviye başlamadan önce bir gebelik testi yaptırmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara hayvanlarda yürütülen çalışmalarda SANTADİNE®'ın fetüse zararlı olduğu bilgisi verilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip cinsel yönden aktif kadınlar SANTADİNE® ile tedavi boyunca ve SANTADİNE® tedavisi bitiminden sonra bir gün süre ile uygun bir doğum kontrol yöntemi (% 1'den az gebelik oranları ile sonuçlanan yöntemler) uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

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

SANTADİNE®'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. SANTADİNE®'ın sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkileri bulunmaz ancak tavşan yavrularının gelişiminde gecikmeye, doğum öncesi ve sonrasında mortalite ve distosiye neden olur. (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri). Bu nedenle SANTADİNE®, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanların sütünde küçük miktar tizanidin atılmıştır. Emzirilen çocuğa yönelik risk dışlanamaz. SANTADİNE® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite:

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SANTADİNE® önerildiği şekilde kullanıldığında uyuşukluk, sersemlik ve/veya hipotansiyona neden olabilir bu da hastanın araç ve makine kullanım becerisini bozar. Bu riskler eř zamanlı alkol tüketimi ile daha fazladır. SANTADİNE® ile tedavi sırasında alkollü araç kullanımından kaçınılmalıdır.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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: Uykulama hali, baş dönmesi, sersemlik.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, kan basıncında hafif düşüş.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrointestinal bozukluklar, ağız kuruluğu.

Yaygın: Mide bulantısı.

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın: Serum transaminazda yükselme.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas zayıflığı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk.

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

Spastisite tedavisinde önerilen daha yüksek dozlarda, düşük dozlarda yukarıda 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, uyku bozukluğu, halüsinasyon, ve hepatit.

Pazarlama sonrası istenmeyen etkiler (sıklık derecesi bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan raporlar ve literatür vakaları yoluyla SANTADİNE®'ın 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, dispne ve ürtiker dahil)

Psikiyatrik hastalıklar:

Halüsinasyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Vertigo

Göz hastalıkları:

Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar:

Senkop

Hepato-bilier hastalıklar:

Hepatit, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri-altı doku hastalıkları:

Döküntü, eritem, kaşıntı ve dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Asteni, geri çekme sendromu

Ani ilaç kesilmesi sendromu

Özellikle uzun süreli tedavi sonrasında ve/veya yüksek dozlarda uygulanmasında ve/veya anti-hipertansif ilaçlarla birlikte kullanımında SANTADİNE®'in ani olarak kesilmesinin ardından rebound olaylar bildirilmiştir. Bu gibi durumlarda hastalarda hipertansiyon ve taşikardi gelişebilir. Nadir vakalarda rebound hipertansiyon, inmeye neden olabilir. Tizanidin aniden değil, daha çok kademeli olarak bırakılmalıdır (bkz.Bölüm 4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

SANTADİNE®'in doz aşımına ilişkin çok az sayıda bildirim alınmıştır. 400 mg SANTADİNE® alan bir hasta da dahil aşırı dozda SANTADİNE® alımının bildirildiği tüm hastalarda, iyileşmede bir zorlukla karşılaşılmamıştır.

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

Tedavi: Yüksek dozda aktif kömürün tekrarlanan uygulamaları ile ilacın eliminasyonu önerilir. Zorlu diürezin SANTADİNE® 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 polisinyaptik sinyal geçişini böylece inhibe ederek kas tonusunu

azaltır. Kas gevşetici özelliklerine ek olarak tizanidinin orta derecede santral analjezik etkisi de vardır.

SANTADİNE®, 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. Etkin maddenin SANTADİNE® kapsüllerinden (değiştirilmiş salımlı) sürekli olarak salınması, yüksek başlangıç piklerinin önendiği ve 24 saat boyunca terapötik plazma konsantrasyonlarının muhafaza edildiği anlamına gelir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Tizanidin, hızlı absorbe olur. En yüksek plazma düzeyine dozdan yaklaşık 1 saat sonra erişir. Yoğun ilk-geçiş metabolizmasına bağlı olarak ortalama kesin biyoyararlanımı yaklaşık %34'dür (CV %38).

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 (VSS) i.v. uygulamadan sonra 2.6L/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 (yaklaşık %95'i). Tizanidin başlıca in vitro sitokrom P450 1A2 tarafından metabolize edilir. Metabolitlerin belirgin bir aktiviteyi yoktur.

Eliminasyon:

Tizanidinin sistemik dolaşımdan eliminasyon ortalama terminal yarı-ömrü 2-4 saattir. Metabolitler, başlıca böbreklerden (dozun ortalama % 70'i) atılır. Değişmemiş ilacın çok az bir kısmı (yaklaşık %2.7) böbrekten atılır. Toplam radyoaktivite atılımı (yani değişmemiş madde artı metabolitleri), hızlı başlangıç fazı ($t_{1/2} = 2.5$ saat) ve daha yavaş bir eliminasyon fazı ($t_{1/2} = 22$ saat) ile bifaziktir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

SANTADİNE® kapsüllerden gecikmeli olarak salınan tizanidin, yüksek başlangıç doruk düzeylerine sebep olmaksızın terapötik plazma konsantrasyonlarını 24 saat koruyarak daha akıcı bir farmakokinetik profile sahiptir. Ortalama en yüksek plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 8.5 saat içinde ulaşılır ve toplam maruziyet değişmemekle birlikte, bu düzey günde 3 doza bölünerek

uygulanan SANTADİNE® tablet formuna eşit günlük miktarla elde edilenin yaklaşık yarısıdır.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Besinlerin etkisi:

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

Geriatrik popülasyon:

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 güvenlik 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: *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarla mutajen etki potansiyeliyle karşılaşılmamıştır.

Karsinojenik etki: Sıçanlarda ve farelerde karsinojen etki potansiyeli kanıtı gösterilmemiştir.

Üreme toksisitesi: Çalışmalarda dişi sıçanlara çiftleşme öncesinden laktasyona ya da geç gebelikten yavruların sütten kesilmesine kadar günde 3, 10 ve 30 mg/kg'lık dozlar verilmiştir. 10 ve 30 mg/kg/gün doz düzeyleri dişi sıçanlarda distosiye neden olmuş ve gebelik süresini uzatmıştır. Prenatal ve postnatal yavru kaybı artış göstermiş ve gelişme geriliği meydana gelmiştir. Bu dozlarda dişi sıçanlarda kas gevşemesi ve sedasyona dair belirgin işaretler görülmüştür.

Erkek sıçanlara uygulanan 10 mg/kg/gün dozunda veya dişi sıçanlara uygulanan 3 mg/kg/gün dozunda fertilitite bozukluğu gözlenmemiştir. Erkek sıçanlarda 30 mg/kg/ gün dozunda ve dişi sıçanlarda 10 mg/kg/gün dozunda fertilitite azalmıştır. Bu dozlarda maternal davranış ve klinik olarak anlamlı etkiler (belirgin sedasyon, kilo kaybı ve ataksi gibi) etkileri gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Hidroksipropil metilselüloz

Etilselüloz

Amonyum hidroksit

Oleik asit

Trigliseritler

Talk

Saf su

Nötr Pellet içeriği:

Şeker (sukroz) şurubu (%62.5-%91.5)

Mısır nişastası

Kapsül kabuğu:

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25° C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC/Al Folyo blister ile ambalajlanmıştır. 10 kapsül içeren blister ambalaj, kullanma talimatı ile birlikte karton kutu içine yerleştirilmiştir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No:16
34382 Şişli – İSTANBUL
0212 220 64 00
0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

2023/279

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.07.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-