

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sirdalud 2 mg  
Sirdalud 4 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tablety obsahujú 2 mg tizanidínu ako tizanidíniumchlorid, alebo 4 mg tizanidínu ako tizanidíniumchlorid.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Tableta Sirdalud 2 mg obsahuje 80 mg bezvodnej laktózy, tableta Sirdalud 4 mg obsahuje 110 mg bezvodnej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Sirdalud 2 mg: okrúhle ploché biele tablety s deliacou ryhou a označením OZ na jednej strane  
Sirdalud 4 mg: okrúhle ploché biele tablety s deliacim krížom na jednej a označením RL na druhej strane

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Bolestivé svalové spazmy

- pri statických alebo funkčných poruchách chrbtice (cervikálne a lumbálne syndrómy)
- po chirurgických zákrokoch, napr. pri hernii medzistavcovej platničky alebo osteoartróze bedrového kĺbu

##### Spasticita pri neurologických poruchách

- napr. pri sclerosis multiplex, chronickej myelopatii, degeneratívnych ochoreniach miechy, cievnych mozgových príhodách a mozgovej obrne

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Sirdalud má úzky terapeutický index a u pacientov vykazuje vysokú interindividuálnu variabilitu plazmatických koncentrácií tizanidínu. Preto je dôležité prispôsobiť dávkovanie potrebám pacienta. Nízka počiatočná dávka 2 mg 3-krát denne môže minimalizovať riziko nežiaducich účinkov. Dávka sa má zvyšovať opatrne, s ohľadom na individuálne potreby pacienta. Tableta Sirdalud sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

##### Zmiernenie bolestivých svalových spazmov

Zvyčajná dávka je 2 až 4 mg 3-krát denne. V závažných prípadoch možno užiť ďalšiu dávku 2 až 4 mg, pokiaľ možno večer, pre zníženie sedácie.

### Spasticita pri neurologických poruchách

Začiatočná denná dávka nemá prekročiť 6 mg podaných v 3 čiastkových dávkach. Dávku možno postupne zvyšovať v poltýždňových alebo týždňových intervaloch o 2 až 4 mg. Optimálna terapeutická odpoveď sa zvyčajne dosiahne dennou dávkou 12 až 24 mg podaných v 3 alebo 4 dávkach s rovnakým časovým odstupom. Denná dávka 36 mg sa nemá prekročiť.

### Osobitné populácie

#### *Pediatrická populácia*

Skúsenosti u pacientov vo veku do 18 rokov sú obmedzené a použitie Sirdaludu sa v tejto populácii neodporúča.

#### *Starší pacienti*

Skúsenosti s použitím Sirdaludu u starších pacientov sú obmedzené. Preto sa odporúča začať liečbu najnižšou dávkou a dávka sa má zvyšovať len po malých množstvách v závislosti od znášanlivosti a účinnosti.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s klírensom kreatinínu < 25 ml/min sa odporúča začať liečbu dávkou 2 mg 1-krát denne. Dávkovanie sa má zvyšovať len po malých množstvách v závislosti od znášanlivosti a účinnosti. Ak sa má zlepšiť účinnosť, odporúča sa najprv zvýšiť dávku podávanú 1-krát denne a až potom zvýšiť frekvenciu podávania (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Použitie Sirdaludu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Zatiaľ čo sa Sirdalud vo veľkom rozsahu metabolizuje v pečeni, sú u tejto populácie k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 5.2). Jeho použitie je spojené s reverzibilnými abnormalitami vo funkčných testoch pečene (pozri časti 4.4 a 4.8). Sirdalud sa má u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene užívať s obozretnosťou a liečba sa má začať najnižšou dávkou. Následne sa má dávkovanie zvyšovať opatrne v závislosti od znášanlivosti.

### Ukončenie liečby

Ak je potrebné ukončiť liečbu Sirdaludom, dávkovanie sa má znižovať postupne, najmä u pacientov, ktorí užívali vysoké dávky počas dlhšieho časového obdobia, aby sa predchádzalo alebo minimalizovalo riziko vzniku rebound hypertenzie a tachykardie (pozri časť 4.4).

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2).
- Súbežné použitie tizanidínu so silnými inhibítormi CYP1A2, napr. fluvoxamínom alebo ciprofloxacínom, je kontraindikované (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Inhibítory CYP

Súbežné používanie Sirdaludu a stredne silných inhibítorov CYP1A2 sa neodporúča (pozri časť 4.5). Opatrnosť je potrebná pri podávaní Sirdaludu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT (pozri časť 4.5).

### Hypotenzia

Hypotenzia sa môže vyskytnúť počas liečby Sirdaludom (pozri časť 4.8) a tiež ako následok liekových interakcií s inhibítormi CYP1A2 a/alebo antihypertenzívami (pozri časť 4.5). Pozorovali sa aj závažné prejavy hypotenzie, napr. strata vedomia a obehový kolaps.

### Syndróm z vysadenia

Rebound hypertenzia a tachykardia sa pozorovali po náhlom vysadení Sirdaludu, keď sa podával

chronicky a/alebo vo vysokých denných dávkach a/alebo súbežne s antihypertenzívami. Vo zvlášť závažných prípadoch môže rebound hypertenzia viesť k cerebrovaskulárnej príhode. Ukončenie liečby Sirdaludom nemá byť náhle, ale vysadenie má byť skôr postupné (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Porucha funkcie pečene

Pretože sú správy o poruche funkcie pečene v súvislosti s tizanidínom, hoci zriedka pri denných dávkach do 12 mg, odporúča sa monitorovanie funkcie pečene raz za mesiac počas prvých 4 mesiacov u pacientov, ktorí dostávajú dávky 12 mg a viac, a u pacientov, u ktorých vzniknú klinické symptómy naznačujúce poruchu funkcie pečene, ako je nevysvetliteľná nauzea, anorexia alebo únava. Liečba Sirdaludom sa má ukončiť, ak sérové hladiny alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) sú trvalo vyššie, ako je trojnásobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu < 25 ml/min môže v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek dôjsť k zvýšeniu expozície tizanidínu až o 6-násobok. Preto sa odporúča začať liečbu dávkou 2 mg 1-krát denne (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Reakcie z precitlivosti

V súvislosti s tizanidínom boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie, angioedému, dermatitídy, exantému, urtikárie, pruritu a erytému. Odporúča sa pozorne sledovať pacienta počas jedného až dvoch dní po podaní prvej dávky. Ak sa pozoruje anafylaxia alebo angioedém s anafylaktickým šokom alebo ťažkosťami s dýchaním, podávanie Sirdaludu sa má okamžite ukončiť a má sa začať patričná liečba.

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách Sirdaludu

Tablety Sirdalud obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie liečiv, o ktorých je známe, že inhibujú aktivitu CYP1A2, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tizanidínu (pozri časť 5.2). Zvýšené koncentrácie tizanidínu v plazme môžu mať za následok symptómy predávkovania, ako napr. predĺženie QT(c) (pozri časť 4.9).

Súbežné podávanie liečiv, o ktorých je známe, že indukujú aktivitu CYP1A2, môže znížiť plazmatické koncentrácie tizanidínu (pozri časť 5.2). Znížené koncentrácie tizanidínu v plazme môžu znížiť terapeutický účinok Sirdaludu.

#### Pozorované interakcie, pri ktorých je súbežné podávanie kontraindikované

Súbežné použitie Sirdaludu s fluvoxamínom alebo ciprofloxacínom, ktoré sú obidva účinné inhibítory CYP1A2 u človeka, je kontraindikované. Pri súbežnom použití Sirdaludu s fluvoxamínom sa zvýšila plocha pod krivkou (AUC) tizanidínu 33-násobne a s ciprofloxacínom 10-násobne (pozri časť 4.3). Následkom môže byť klinicky významná a dlhotrvajúca hypotenzia spolu so somnolenciou, závratmi a znížením psychomotorickej výkonnosti (pozri časť 4.4). Zvýšené koncentrácie tizanidínu v plazme môžu mať za následok symptómy predávkovania, ako napr. predĺženie QT(c) (pozri časť 4.9).

#### Pozorované interakcie, pri ktorých sa neodporúča súbežné podávanie

Súbežné použitie Sirdaludu s inými inhibítormi CYP1A2, napr. niektorými antiarytmikami (amiodarón, mexiletín, propafenón), cimetidínom, niektorými fluorochinolónmi (enoxacín, pefloxacín, norfloxacín), rofekoxibom, perorálnymi antikoncepčnými prostriedkami a tiklopidínom, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Pozorované interakcie, pri ktorých je potrebná opatrnosť

Pri súbežnom používaní Sirdaludu s inými liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT(c) (okrem iných napr. cisaprid, amitriptylín a azitromycín), je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### *Antihypertenzíva*

Súbežné užívanie Sirdaludu a antihypertenzív vrátane diuretík môže príležitostne vyvolať hypotenziu (pozri časť 4.4) a bradykardiu. U niektorých pacientov sa pozorovala rebound hypertenzia a tachykardia po náhlom vysadení Sirdaludu, keď sa podával súbežne s antihypertenzívami. Vo zvlášť závažných prípadoch rebound hypertenzia môže viesť k cerebrálnym príhodám (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### *Rifampicín*

Súbežné užívanie Sirdaludu spolu s rifampicínom má za následok zníženie koncentrácie tizanidínu o 50 %. Pri liečbe rifampicínom tak môže byť terapeutický účinok Sirdaludu zmenšený, čo môže byť u niektorých pacientov klinicky významné. Dlhodobému súbežnému podávaniu je potrebné sa vyhnúť a v prípade, že sa o súbežnom podávaní uvažuje, môže byť potrebná opatrná úprava dávky (zvýšenie).

#### *Fajčenie cigariet*

Užívanie Sirdaludu u fajčiarov (>10 cigariet denne) má za následok zníženie systémovej expozície tizanidínu o približne 30 %. Dlhodobá liečba Sirdaludom u mužov, ktorí sú silní fajčiari, môže vyžadovať vyššie dávky, ako sú bežné dávky.

#### *Alkohol*

Počas liečby Sirdaludom je potrebné minimalizovať alebo sa úplne vyhnúť požívaniu alkoholu, nakoľko to môže zvýšiť nežiaduce účinky (napr. sedáciu a hypotenziu). Sedatívny účinok alkoholu na CNS sa môže Sirdaludom zosilniť.

#### Predpokladané interakcie, pri ktorých je potrebná opatrnosť

Sedatíva, hypnotiká (napr. benzodiazepín či baklofen) a ďalšie lieky, ako napr. antihistaminiká, môžu tiež zosilniť sedatívny účinok tizanidínu.

Podávaniu Sirdaludu sa treba vyhnúť pri užívaní iných alfa<sub>2</sub>-adrenergických agonistov (napr. klonidínu) pre možný aditívny hypotenzný účinok.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Keďže skúsenosti s použitím Sirdaludu u gravidných žien sú obmedzené, Sirdalud sa nemá používať u gravidite, pokiaľ prínos liečby nie je jednoznačne väčší ako jej riziko.

Údaje u zvierat, pozri časť 5.3.

### Dojčenie

U potkanov sa malé množstvá tizanidínu vylučujú do mlieka. Keďže u ľudí nie sú dostupné údaje, Sirdalud sa nemá podávať ženám, ktoré dojčia.

### Fertilita

#### *Ženy a muži v plodnom veku*

#### *Testovanie na graviditu*

U sexuálne aktívnych žien v plodnom veku sa odporúča vykonať test na graviditu pred začatím liečby Sirdaludom.

#### *Antikoncepcia – ženy*

Ženy v plodnom veku je potrebné poučiť o tom, že štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky Sirdaludu na vyvíjajúci sa plod. Sexuálne aktívnym ženám v plodnom veku sa odporúča používanie účinnej antikoncepcie (metódy s výskytom gravidity nižším ako 1 %) počas liečby Sirdaludom a 1 deň po skončení liečby Sirdaludom.

Nie sú dostupné údaje o vplyve Sirdaludu na fertilitu u ľudí. Údaje u zvierat, pozri časť 5.3.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacienti, u ktorých sa vyskytne ospalosť, závraty alebo iné príznaky alebo prejavy hypotenzie, nemajú vykonávať činnosti vyžadujúce vysoký stupeň pozornosti, napr. viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce reakcie na liek hlásené z klinických skúšaní (Tabuľka 1) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Pre frekvencie nežiaducich reakcií sa používa nasledovná konvencia (CIOMS III): veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabuľka 1

<i>Psychické poruchy</i>	Nespavosť, poruchy spánku	Časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	Somnolencia, závraty	Veľmi časté
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Bradykardia	Menej časté
<i>Poruchy ciev</i>	Hypotenzia	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastrointestinálne poruchy, suchosť v ústach	Veľmi časté
	Nauzea	Časté
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Svalová slabosť	Veľmi časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Veľmi časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Pokles krvného tlaku, zvýšenie aminotransferáz	Časté

Pri nízkych dávkach, ako sú dávky odporúčané na zmiernenie bolestivých svalových spazmov, sa zaznamenali somnolencia, únava, závraty, suchosť v ústach, pokles krvného tlaku, nauzea, gastrointestinálne poruchy a zvýšenie aminotransferáz, zvyčajne ako mierne a prechodné nežiaduce reakcie.

Pri vyšších dávkach, ktoré sa odporúčajú na liečbu spasticity, sú nežiaduce reakcie hlásené pri nižších dávkach častejšie a výraznejšie, ale zriedka natoľko závažné, aby vyžadovali ukončenie liečby. Navyše sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie: hypotenzia, bradykardia, svalová slabosť, nespavosť, poruchy spánku, halucinácie, hepatitída.

#### Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a prípadov z literatúry (frekvencia neznáma)

Pri užívaní Sirdaludu po jeho registrácii sa zaznamenali cez spontánne hlásenia a prípady z literatúry nasledujúce nežiaduce reakcie. Pretože tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne u populácie neurčitej veľkosti a sú ovplyvnené skresľujúcimi faktormi, nie je možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu (ktorá je preto uvedená ako neznáma). Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a z literatúry (frekvencia neznáma)

<i>Poruchy imunitného systému</i>	Reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaxie, angioedému a urtikárie
<i>Psychické poruchy</i>	Halucinácie, stav zmätenosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	Vertigo, dyzartria
<i>Poruchy oka</i>	Zahmlené videnie
<i>Poruchy ciev</i>	Synkopa
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Abdominálna bolesť, vracanie
<i>Poruchy pečene a žľových ciest</i>	Hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Exantém, erytém, pruritus, dermatitída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Asténia, syndróm z vysadenia

#### Syndróm z vysadenia

Rebound hypertenzia a tachykardia sa pozorovali po náhlom vysadení Sirdaludu. Vo zvlášť závažných prípadoch môže rebound hypertenzia viesť k cerebrovaskulárnej príhode (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Podľa niekoľkých získaných správ o predávkovaní Sirdaludom bolo zotavenie bez komplikácií, a to aj u pacienta, ktorý požil 400 mg Sirdaludu.

##### Príznaky

Nauzea, vracanie, hypotenzia, predĺženie QT(c), závraty, somnolencia, zúženie zreníc, nepokoj, dýchacie ťažkosti, kóma.

##### Liečba

Odporúča sa odstrániť požitý liek opakovaným podávaním vysokých dávok aktívneho uhlia. Predpokladá sa, že nútená diuréza urýchľuje elimináciu Sirdaludu. Ďalšia liečba má byť symptomatická.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, centrálne pôsobiace myorelaxanciá, ATC kód: M03BX02

##### Mechanizmus účinku

Tizanidín je centrálne pôsobiace relaxancium kostrového svalstva. Hlavné miesto jeho účinku je v mieche, kde sa dokázalo, že stimuláciou presynaptických alfa<sub>2</sub>-receptorov bráni uvoľňovaniu excitačných aminokyselín, ktoré stimulujú N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory. Polysynaptický prenos signálov na úrovni miechových interneurónov, ktorý je zodpovedný za nadmerný svalový tonus, sa tak utlmí a svalový tonus sa zníži. Popri myorelaxačných vlastnostiach má tizanidín aj slabý centrálny analgetický účinok.

##### Farmakodynamické účinky

Sirdalud je účinný proti akútnym bolestivým svalovým spazmom a proti chronickej spasticite miechového a mozgového pôvodu. Znižuje odpor proti pasívnym pohybom, zmierňuje spazmy a klonus a môže zlepšiť vôľou ovládanú svalovú silu.

Antispastická aktivita (meraná podľa Ashworthovej škály a pendulum testu) a nežiaduce účinky (srdcová frekvencia a krvný tlak) Sirdaludu súvisia s plazmatickými koncentráciami tizanidínu.

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

##### Absorpcia

Tizanidín sa absorbuje rýchlo a takmer úplne, maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne za 1 hodinu po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť tablety je následkom rozsiahleho metabolizmu pri prvom prechode pečeňou asi 34 % (variačný koeficient - CV 38 %). Priemerná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie (C<sub>max</sub>) tizanidínu je 12,3 ng/ml (CV 10 %) a 15,6 ng/ml (CV 13 %) po jednorazovom, respektíve opakovanom podaní dávky 4 mg.

Súbežné podávanie jedla nemá žiadny podstatný vplyv na farmakokinetický profil tizanidínu (podávaný vo forme 4 mg tabliet). Pri podaní tablety spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku síce dochádza k zvýšeniu hodnoty C<sub>max</sub> približne o jednu tretinu, nepredpokladá sa však, že to môže mať klinický význam a absorpcia (AUC) nie je významne ovplyvnená.

##### Distribúcia

Priemerný rovnovážny distribučný objem (V<sub>ss</sub>) po i.v. podaní je 2,6 l/kg (CV 21 %). Väzba na

plazmatické bielkoviny je asi 30 %.

#### Biotransformácia

Zistilo sa, že liečivo sa rýchlo a vo veľkom rozsahu (približne 95 %) metabolizuje v pečeni. Tizanidín sa *in vitro* metabolizuje hlavne cytochrómom CYP450 1A2. Metabolity sa zdajú byť neaktívne.

#### Eliminácia

Tizanidín sa eliminuje zo systémového krvného obehu s priemerným konečným polčasom 2 až 4 hodiny. Vylučuje sa predovšetkým obličkami (približne 70 % dávky) vo forme metabolitov, podiel nezmeneného liečiva v moči je len asi 4,5 %.

#### Linearita

Tizanidín má lineárnu farmakokinetiku v rozsahu dávok 1 až 20 mg.

#### Osobitné populácie

##### *Porucha funkcie obličiek*

Zistilo sa, že maximálne priemerné plazmatické koncentrácie u pacientov s klírensom kreatinínu < 5 ml/min) boli dvojnásobné oproti zdravým dobrovoľníkom a konečný polčas sa predĺžil na približne 14 hodín, čo spôsobilo oveľa vyššie (v priemere asi 6-násobné) zvýšenie hodnôt AUC (pozri časť 4.4).

##### *Porucha funkcie pečene*

V tejto populácii sa nevykonali žiadne špecifické štúdie. Keďže tizanidín sa vo veľkom rozsahu metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmu CYP1A2, porucha funkcie pečene môže mať za následok zvýšenú systémovú expozíciu. Sirdalud je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

##### *Starší pacienti*

Farmakokinetické údaje sú u tejto populácie obmedzené.

##### *Pohlavie a rasa*

Pohlavie nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku tizanidínu. Vplyv etnickej skupiny a rasy na farmakokinetiku tizanidínu sa neskúmal.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili pri terapeutických dávkach žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### Akútna toxicita

Akútna toxicita tizanidínu je nízka. Pozorované príznaky predávkovania súviseli s farmakologickým účinkom liečiva.

#### Toxicita pri opakovanom podávaní

V štúdiu toxicity trvajúcej 13 týždňov, v ktorej sa potkanom perorálne podávali priemerné denné dávky 1,7; 8 a 40 mg/kg, súviseli najvýznamnejšie nálezy so stimuláciou centrálného nervového systému (CNS) (napr. motorická excitácia, agresivita, chvenie a kŕče) a vyskytovali sa hlavne pri najvyššej hladine dávok.

Zmeny elektrogardiogramu (EKG) a účinky na CNS sa pozorovali pri denných dávkach 1 mg/kg a vyšších u psov v štúdiu trvajúcej 13 týždňov pri hladinách dávok 0,3; 1 a 3 mg/kg/deň podávaných perorálne v kapsulách a v štúdiu trvajúcej 52 týždňov s dávkami 0,15; 0,45 a 1,5 mg/kg/deň. Predstavujú vystupňované farmakologické účinky. Prechodné zvýšenia ALT zaznamenané pri denných dávkach 1 mg/kg a vyšších nesúviseli s histopatologickými nálezmi, ale naznačujú, že pečeň je potenciálny cieľový orgán.

#### Mutagenita

Dôkazy o mutagénnom potenciáli sa nenašli *in vitro*, *in vivo* a v cytogenetických testoch.

### Karcinogenita

Prejavy karcinogénneho potenciálu sa nepozorovali u potkanov, ktoré dostávali v potrave dávky do 9 mg/kg/deň, a u myší do 16 mg/kg/deň.

### Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch v dávke 3 mg/kg/deň a králikoch v dávke 30 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz o teratogenicite. Dávky vo výške 10 a 30 mg/kg/deň predĺžili u potkaních samíc dĺžku gravidity. Prenatálna a postnatálna úmrtnosť mláďat bola zvýšená a vyskytli sa retardácie vo vývine. Pri týchto dávkach sa u samíc vyskytli príznaky svalovej relaxácie a sedácie. Prepočítané na plochu povrchu tela boli tieto dávky 2,2- a 6,7-násobkom najvyššej odporúčanej dávky u ľudí 0,72 mg/kg/deň.

Zníženie plodnosti sa nepozorovalo u potkaních samcov pri dávke 10 mg/kg/deň a u potkaních samíc pri dávke 3 mg/kg/deň. Plodnosť bola znížená u potkaních samcov pri dávkach 30 mg/kg/deň a u potkaních samíc pri dávkach 10 mg/kg/deň. Prepočítané na plochu povrchu tela boli tieto dávky 6,7- a 2,2-násobkom najvyššej odporúčanej dávky u ľudí 0,72 mg/kg/deň. Pri týchto dávkach sa pozorovali u potkanov účinky na správanie a klinické príznaky zahŕňajúce výraznú sedáciu, stratu hmotnosti a ataxiu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý koloidný oxid kremičitý  
kyselina stearová  
mikrokryštalická celulóza bezvodá  
laktóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom obale pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVDC – Al blister, papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa Veľkosti balenia: 20 x 2 mg; 30 x 2 mg; 30 x 4 mg  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Sirdalud 2 mg: 63/0209/88-CS

Sirdalud 4 mg: 63/0293/21-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. december 1988

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. január 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2023