

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tizanidin Altamedics 2 mg tablete

Tizanidin Altamedics 4 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta od 2 mg sadrži:

2 mg tizanidina (u obliku tizanidinklorida)

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Svaka tableta od 2 mg sadrži 100 mg laktoze, bezvodne.

Svaka tableta od 4 mg sadrži:

4 mg tizanidina (u obliku tizanidinklorida)

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Svaka tableta od 4 mg sadrži 200 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Tizanidin Altamedics tablete su bijele i okrugle.

Tizanidin Altamedics 2 mg tablete označene su sa 'N 62' na jednoj strani. Promjer tableta je 8 mm.

Tizanidin Altamedics 4 mg tablete označene su sa 'N 63' na jednoj strani, a na drugoj strani imaju urez. Promjer tableta je 10 mm.

Tablete od 4 mg se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bolni mišićni spazmi

- kod statičkih ili funkcionalnih poremećaja kralješnice (cervikalni i lumbalni sindrom)
- nakon operativnih zahvata npr. kod hernije intervertebralnog diska ili osteoartritisa kuka

Spastičnost kod neuroloških poremećaja

- npr. kod multiple skleroze, kronične mijelopatije, degenerativnih bolesti kralježnične moždine, nakon cerebrovaskularnog infarkta i cerebralne paralize.

4.2 Doziranje i način primjene

Tizanidin ima uzak terapijski indeks i pokazuje značajnu interindividualnu varijabilnost u koncentraciji tizanidina u plazmi bolesnika. Stoga je potrebno pažljivo dozirati lijek prema potrebama bolesnika. Niska početna doza od 2 mg triput dnevno može smanjiti rizik pojave nuspojava. Dozu treba povećavati oprezno, uzimajući u obzir individualne potrebe bolesnika.

Doziranje

Ublažavanje bolnih spazama

Uobičajena doza je 2 do 4 mg (jedna tableta od 2 mg ili od 4 mg) triput dnevno. U ozbiljnijim slučajevima, može se primijeniti jedna dodatna tableta, po mogućnosti navečer zbog smanjenja sedativnog učinka.

Spastičnost kod neuroloških poremećaja

Početna dnevna doza primijenjena u 3 pojedinačne doze ne smije prijeći 6 mg. Dozu je moguće postepeno povećavati za 2 do 4 mg svakih 3 do 7 dana. Optimalan terapijski odgovor obično se postiže s dnevnim dozama između 12 i 24 mg, podijeljenih u 3 ili 4 doze, u jednakim vremenskim intervalima. Ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 36 mg.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo primjene tizanidina u bolesnika mlađih od 18 godina je ograničeno pa se ne preporučuje primjena tizanidina kod ove skupine bolesnika.

Stariji bolesnici

Iskustva s primjenom u starijih bolesnika su ograničena. Farmakokinetički podaci ukazuju da bubrežni klirens kod starijih može biti značajno smanjen. Kod primjene tizanidina u starijih, potreban je oprez.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 25 ml/min) preporuča se započeti liječenje s 2 mg dnevno, jednom dnevno. Povećanja doze trebaju se provoditi u malim količinama, ovisno o podnošljivosti i učinkovitosti. Ako je potrebno povećanje učinkovitosti, preporuča se povećati jednokratnu dnevnu dozu prije povećanja učestalosti doziranja (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Tizanidin je kontraindiciran u bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3). Budući da se tizanidin značajno metabolizira u jetri, podaci za ovu populaciju su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Njegova primjena povezana je s reverzibilnim odstupanjima u testovima funkcije jetre (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Tizanidin se mora primjenjivati oprezno kod bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije jetre i liječenje treba započeti s najnižom dozom. Nakon toga, dozu je moguće postepeno pažljivo povećavati ovisno o bolesnikovoj podnošljivosti lijeka.

Prekid liječenja

Ukoliko liječenje tizanidinom treba prekinuti, dozu treba postupno smanjivati, posebice u bolesnika koji su primali visoke doze kroz dulji vremenski period, kako bi se spriječio ili smanjio rizik pojave povratne hipertenzije i tahikardije (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na tizanidin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Značajno oštećena funkcija jetre (vidjeti dio 5.2).

Istodobna upotreba tizanidina s jakim inhibitorima enzima CYP1A2 poput fluvoksamina ili ciprofloksacina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez kod istodobne primjene tizanidina s lijekovima koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori citokroma (CYP) P450

Ne preporučuje se istodobna upotreba tizanidina s umjerenim inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Hipotenzija

Do razvoja hipotenzije može doći tijekom liječenja tizanidinom (vidjeti dio 4.8) te također kao rezultat interakcija s inhibitorima CYP1A2 i/ili antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dio 4.5). Zabilježene su teške manifestacije hipotenzije poput gubitka svijesti i cirkulatornog kolapsa.

Sindrom ustezanja

Zabilježena je hipertenzija kao povratni fenomen nakon naglog prestanka uzimanja tizanidina, kod istodobne upotrebe s antihipertenzivnim lijekovima. U ekstremnim slučajevima, povratna hipertenzija može dovesti do cerebrovaskularnog infarkta. Liječenje tizanidinom se **ne smije** prekinuti naglo, već postepeno (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

Disfunkcija jetre

Budući da je disfunkcija jetre zabilježena vezano uz primjenu tizanidina u dozama većim od 12 mg, u bolesnika koji uzimaju doze 12 mg i više te u bolesnika koji razviju simptome disfunkcije jetre poput neobjašnjive mučnine, anoreksije i umora, preporučuje se provođenje pretraga funkcije jetre na mjesečnoj bazi kroz prva četiri mjeseca liječenja.

Ukoliko je razina ALT (alanin aminotransferaze) i/ili AST (aspartat transaminaza) u serumu trajno iznad trostruke vrijednosti gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje tizanidinom treba prekinuti.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 25 ml/min) preporuča se započeti liječenje dozom od 2 mg, jednom dnevno (vidjeti dio 4.2. i 5.2.). Dozu je potrebno povećavati postupno i polagano, prema učinkovitosti lijeka i kompatibilnosti s bolesnikom. Za poboljšanje učinkovitosti, preporuča se prvo povećati dnevnu dozu prije nego se poveća učestalost doziranja.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu, angioedem, dermatitis, osip, urtikariju, svrbež i eritem zabilježene su vezano uz primjenu tizanidina (vidjeti dio 4.8). Preporuča se pažljiv nadzor bolesnika tijekom dan ili dva nakon uzimanja prve doze lijeka. Ako se pojavi anafilaksija ili angioedem s anafilaktičkim šokom ili teškoćama s disanjem, liječenje tizanidinom treba odmah prekinuti i započeti s odgovarajućim mjerama liječenja.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži bezvodnu laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktaze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost CYP1A2, može povećati koncentraciju tizanidina u plazmi (vidjeti dio 5.2). Povećanje koncentracije tizanidina u plazmi može dovesti do simptoma predoziranja, poput produljenja QT(c) (vidjeti dio 4.9).

Istodobna primjena lijekova koji induciraju aktivnost CYP1A2 može smanjiti razinu tizanidina u plazmi (vidjeti dio 5.2). Smanjena razina tizanidina u plazmi može umanjiti terapijski učinak lijeka.

Istodobna primjena je kontraindicirana

Istodobna primjena tizanidina s fluvoksaminom ili ciprofloksacinom, koji su oba potentni inhibitori izoenzima CYP1A2 citokroma P450 u ljudi, je kontraindicirana. Istodobna primjena tizanidina s fluvoksaminom povećala je površinu ispod krivulje (AUC) tizanidina 33 puta, a istodobna primjena s ciprofloksacinom 10 puta (vidjeti dio 4.3). To može rezultirati klinički značajnom i produljenom hipotenzijom uz pojavu somnolencije, omaglice i smanjene psihomotorne sposobnosti (vidjeti dio 4.4.).

Povišene razine tizanidina u plazmi mogu uzrokovati simptome predoziranja poput produljenja QT(c) intervala.

Istodobna primjena se ne preporučuje

Istodobna primjena tizanidina s drugim inhibitorima CYP1A2, poput antiaritmika (amiodaron, meksiletin, propafenon), cimetidina, nekih fluorokinolona (enoksacin, pefloksacin, norfloksacin), rofekoksiba, oralnih kontraceptiva i tiklopidina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena (visokih doza) tizanidina s drugim lijekovima koji bi mogli uzrokovati produljenje QT(c) intervala (uključujući cisaprid, amitriptalin, azitromicin i druge) se ne preporučuje.

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir

Antihipertenzivi

Istodobna primjena tizanidina s antihipertenzivima, uključujući diuretike, može inducirati hipotenziju (vidjeti dio 4.4) i bradikardiju. Hipertenzija i povratna bradikardija primijećene su u nekih bolesnika, nakon naglog prekida liječenja tizanidinom, kada se primjenjivao istodobno s antihipertenzivima. U ekstremnim slučajevima, iznenadna povratna hipertenzija može uzrokovati cerebrovaskularni incident (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Rifampicin

Istodobna primjena tizanidina s rifampicinom rezultirala je smanjenjem koncentracije tizanidina za 50%. Stoga se terapijski učinak tizanidina može smanjiti tijekom liječenja rifampicinom, što može biti klinički značajno kod nekih bolesnika. Dugotrajnu istodobnu primjenu treba izbjegavati, a svaku istodobnu primjenu treba razmotriti te dozu možda treba pažljivo prilagoditi (povećati).

Pušenje

Primjena tizanidina u muškaraca pušača (> 10 cigareta na dan) rezultirala je u približno 30% smanjenoj sustavnoj izloženosti tizanidinu. Mogu biti potrebne više od uobičajenih doza tizanidina, za dugotrajno liječenje muškaraca pušača.

Alkohol

Primjenu alkohola treba smanjiti ili potpuno izbjegavati tijekom liječenja tizanidinom, jer to može povećati nuspojave (npr sedaciju i hipotenziju). Sedativni učinak alkohola na središnji živčani sustav može biti pojačan tizanidinom.

Očekivane interakcije koje treba uzeti u obzir

Sedativi, hipnotici (npr. benzodiazepini, baklofen) i drugi lijekovi kao antihistaminici također mogu pojačati sedativni učinak tizanidina.

Tizanidin se ne smije primjenjivati istodobno s drugim agonistima alfa-2 adrenergičnih receptora (kao što je klonidin) zbog njihovog mogućeg aditivnog hipotenzivnog učinka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tizanidin nije bio teratogen u štakora i kunića. Studije na životinjama upućuju na povećanu pre- i perinatanu smrtnost kod doza toksičnih za trudne ženke. Kako neškodljivost tizanidina u trudnica nije utvrđena u kontroliranim ispitivanjima, ovaj lijek se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je jasno da su dobrobiti liječenja veće od rizika primjene.

Nedovoljno iskustvo primjene tizanidina u trudnica i rezultati provedenih ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3) upućuju na potencijalno štetan učinak na fetus u razvoju u dozama višima od terapijskih doza. Zato se prije početka liječenja tizanidinom u reproduktivnoj dobi preporuča napraviti test na trudnoću. Preporuča se primjena pouzdane kontracepcije (metoda koje dovode do manje od 1% trudnoća) tijekom liječenja tizanidinom i najmanje jedan dan nakon prestanka liječenja.

Dojenje

Samo male količine tizanidina izlučuju se u mlijeko kod štakora. Sigurnost primjene tizanidina u ljudi je nepoznata, stoga dojilje ne smiju uzimati tizanidin.

Plodnost

Nije zabilježen utjecaj na plodnost mužjaka štakora pri dozi 10 mg/kg/dan niti ženki u dozi 3 mg/kg/dan. Plodnost je bila smanjena u mužjaka štakora pri dozi 30 mg/kg/dan te kod ženki u dozi 10 mg/kg/dan. Kod ove doze, zabilježeni su učinci na ponašanje majke i klinički znakovi uključujući snažnu sedaciju, gubitak težine i ataksiju.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tizanidin ima blagi ili umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima. Bolesnici koji osjete omamljenost, omaglicu ili bilo koji znak ili simptom hipotenzije ne smiju se baviti aktivnostima koje zahtijevaju pozornost, npr. upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave (Tablica 1) su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su prikazane prema kategorijama učestalosti (počevši od najčešćih) te u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Kategorije učestalosti se definiraju na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1

Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, angioedem i urtikariju
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetko	Halucinacije, insomnija, poremećaji spavanja
Poremećaji živčanog sustava	

Često	Somnolencija, omaglica
Nepoznato	Dizartrija
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Suha usta
Rijetko	Mučnina, želučani poremećaji
Nepoznato	Abdominalna bol, povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	Hepatitis, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Osip, eritem, pruritus, dermatitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko	Mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Umor
Pretrage	
Često	Pad krvnog tlaka
Rijetko	Porast transaminaza

Somnolencija, umor, omaglica, suha usta, pad krvnog tlaka, mučnina, gastrointestinalni poremećaji i porast transaminaza prijavljeni su obično kao blage i prolazne nuspojave kod nižih doza poput onih preporučenih za olakšavanje mišićnih spazama.

Kod viših doza preporučenih za liječenje spastičnosti, iste nuspojave kao i kod niskih doza su prijavljene češće i izraženije, ali su rijetko bile toliko ozbiljne da su zahtijevale prestanak liječenja.

Dodatno se mogu pojaviti i slijedeće nuspojave: hipotenzija, bradikardija, mišićna slabost, insomnija, poremećaji spavanja, halucinacije i hepatitis.

Nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište (nepoznata učestalost)

Slijedeće nuspojave su prijavljene tijekom primjene tizanidina nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u obliku spontanijh prijava i literaturnih slučajeva. Kako su ove nuspojave prijavljivane dobrovoljno u populaciji nepoznate veličine i mogu biti pristrane, nije moguće pouzdano utvrditi njihovu učestalost (zbog čega je učestalost navedena kao nepoznata). Nuspojave su navedene prema MEDRA klasifikaciji organskih sustava.

Sindrom ustezanja

Zabilježena je hipertenzija kao povratni fenomen nakon naglog prestanka uzimanja tizanidina kod istodobne upotrebe s antihipertenzivnim lijekovima. U ekstremnim slučajevima, povratna hipertenzija može dovesti do cerebrovaskularnog infarkta.

Liječenje tizanidinom se ne smije prekinuti naglo, već postepeno (vidjeti dio 4.4. i 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Klinička iskustva su ograničena. Prema nekoliko izvješća o predoziranju tizanidinom, oporavak je bio bez komplikacija, čak i u slučaju bolesnika koji je uzeo 400 mg tizanidina.

Simptomi

Mučnina, povraćanje, hipotenzija, produženje QT intervala, omaglica, omamljenost, mioza, nemir, poteškoće s disanjem, koma.

Liječenje

Potrebno je probati ukloniti neapsorbirani lijek iz probavnog sustava ispiranjem želuca ili ponavljanom primjenom visokih doza aktivnog ugljena. Bolesnika treba dobro hidrirati. Očekuje se da forsirana diureza ubrzava eliminaciju tizanidina. Daljnje liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju centralno, ostali
ATK oznaka: M03BX02

Mehanizam djelovanja

Tizanidin je relaksans skeletnih mišića s centralnim djelovanjem. Njegovo glavno područje djelovanja je u leđnoj moždini, gdje se pokazalo da stimulacija presinaptičkih alfa -2-receptora inhibira oslobađanje ekscitatornih aminokiselina koje stimuliraju N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore. Polisinaptički prijenos signala na nivou interneurona leđne moždine, koji je odgovoran za prekomjerni tonus mišića je zbog toga oslabljen pa se mišićni tonus smanjuje. Osim miorelaksirajućih svojstava, tizanidin također ima slab centralni analgetski učinak.

Farmakodinamički učinci

Tizanidin se dobro podnosi te suzbija i akutne bolne grčeve mišića i kroničnu spastičnost porijeklom iz leđne moždine ili mozga. Također smanjuje otpor na pasivne pokrete, ublažava grčeve i klonus i poboljšava snagu mišića.

Antispastična aktivnost tizanidina (mjerena Ashworth skalom i testom klatna) i nuspojave (brzina otkucaja srca i krvni tlak) koreliraju s koncentracijom tizanidina u plazmi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tizanidin se brzo i gotovo potpuno apsorbira te dostiže vršne koncentracije u plazmi približno unutar jednog sata nakon primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost tablete je približno 34% (CV 38%) zbog značajnog metabolizma u prvom prolazu kroz jetru. Srednja vršna koncentracija tizanidina u plazmi (C_{max}) je 12,3 ng / ml (CV 10%) odnosno 15,6 ng / ml (CV 13%) nakon pojedinačne odnosno ponovljene doze od 4 mg.

Istodobno uzimanje hrane ne utječe značajno na farmakokinetički profil tizanidina (primjenjenog kao tableta od 4 mg). Iako je C_{max} približno jednu trećinu veća nakon primjene tablete poslije obroka, ne očekuje se da će to imati klinički značaj te nema utjecaja na apsorpciju (AUC).

Distribucija

Srednji volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže nakon i.v. primjene iznosi 2,6 l / kg (21% CV). Vežanje na proteine plazme je 30%.

Biotransformacija

Utvrđeno je da se tizanidin brzo i opsežno (oko 95%) metabolizira u jetri. Tizanidin se uglavnom metabolizira *in vitro* citokromom P450 1A2. Djelotvornost metabolita čini se da je manjeg značaja.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije tizanidina iz sistemske cirkulacije bolesnika je 2-4 sata. Primarno se izlučuje bubrezima (približno 70% primijenjene doze) u obliku metabolita, a udio nepromijenjenog lijeka u urinu je samo 4,5%.

Linearnost/nelinearnost

Tizanidin ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 1 do 20 mg.

Posebne skupine

Bolesnici s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <25 ml / min)

Maksimalne razine tizanidina u plazmi bile su dvostruko veće od onih kod zdravih dobrovoljaca te je terminalni poluvijek produžen na približno 14 sati, što je dovelo do znatno većih (otprilike 6 puta većih od prosječnih) AUC vrijednosti (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nisu provedene specifične studije u ovoj populaciji. Budući da se tizanidin intenzivno metabolizira u jetri putem CYP1A2, oštećenje jetrene funkcije može dovesti do povećane sistemske izloženosti. Tizanidin je kontraindiciran u bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Starija populacija

Farmakokinetički podaci u ovoj skupini su ograničeni.

Utjecaj spola i etniciteta

Spol nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetički profil tizanidina. Utjecaj etniciteta i rase nije bio ispitan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Tizanidin ima niski stupanj akutne toksičnosti. Znakovi predoziranja su povezani s farmakološkim djelovanjem djelatne tvari.

Toksičnost ponavljanih doza

U ispitivanju peroralne doze od 1,7; 8 i 40 mg/kg tijekom 13 tjedana u štakora, glavni simptomi bili su povezani sa stimulacijom središnjeg živčanog sustava (motorička ekscitacija, agresivnost, tremor i konvulzije) i pojavili su se uglavnom kod viših doza.

Promjene EKG-a i učinci na središnji živčani sustav zabilježeni su kod dnevne doze od 1 mg/kg ili više u ispitivanju na psima tijekom 13 tjedana u kojem su davane kapsule u dozi 0,3, 1 i 3 mg/kg/dan i u ispitivanju tijekom 52 tjedna s dozama 0,15, 0,45 i 1.5 mg/kg/dan. Opisane promjene su manifestacija pojačane farmakološke aktivnosti. Privremeni porast ALT zabilježen pri dozi 1 mg/kg i višoj nije bio povezan s histopatološkim promjenama, ali upućuje na to da je jetra potencijalni ciljani organ.

Mutagenost

Različita *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu dokazala mutageni potencijal tizanidina.

Karcinogenost

Znakovi karcinogenog učinka nisu zabilježeni pri dozama do 9 mg/kg dnevno kod štakora i do 16 mg/kg dnevno kod miševa.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reprodukcije na štakorima u dozama do 3 mg/kg/dan i na kunićima do 30 mg/kg/dan nisu pokazala znakove teratogenosti.

Doza od 10 mg/kg/dan i od 30 mg/kg/dan su produljile vrijeme gestacije u ženki štakora. Povećan je prenatalni i postnatalni gubitak mladunaca i razvoj zaostalosti. Pri ovim dozama, kod ženki su se razvili značajni znakovi relaksacije i sedacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Stearatna kiselina
Celuloza, mikrokristalična
Laktoza, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Altamedics d.o.o.
Vrbani 4
10110 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tizanidin Altamedics 2 mg: HR-H-100374610
Tizanidin Altamedics 4 mg: HR-H-180916776

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. lipanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. svibnja 2022.