

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sirdalud, 2 mg tabletid

Sirdalud, 4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 2 mg või 4 mg tisanidiini (tisanidiinvesinikkloriidina).

INN. Tizanidinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid,

2 mg: ühe poolitusjoonega. Tableti saab jagada kaheks võrdseks annuseks

4 mg: kahe poolitusjoonega. Tableti saab jagada neljaks võrdseks annuseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neuroloogilistest häiretest (seljaaju kahjustus, *sclerosis multiplex*) põhjustatud spastilisuse sümptomaatiline ravi.

Vöötlihaste ülemäärasest pingest (spasmist) tingitud valusündroomi ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sirdalud'il on kitsas terapeutiline vahemik ja kõrge individuaalne plasmakontsentratsioonide erinevus. Seetõttu on oluline annuse kohandamine vastavalt iga patsiendi vajadusele.

Kõrvaltoimete riski võib vähendada madal algannus 2 mg 3 korda ööpäevas. Annust võib ettevaatlikult suurendada vastavalt iga patsiendi vajadusele.

Neuroloogilistest häiretest tingitud spastilisuse korral tuleb annus kohandada individuaalselt igale haigele. Tablettide ööpäevane algannus ei tohi ületada 6 mg jagatuna 3 annuseks. Annust võib tõsta järkjärgult poole nädala või nädala järel 2...4 mg võrra. Optimaalne terapeutiline toime saabub ööpäevase annusega 12...24 mg, jaotatuna 3...4 võrdseks osaks. Ööpäevane annus ei tohi ületada 36 mg.

Valulike lihasspasmide leevendamiseks. Tavaline annus on 2...4 mg 3 korda ööpäevas tablettidena. Rasketel juhtudel võib eelistatult öösiti (et vähendada sedatiivsest toimest tulenevaid riske) lisaks võtta 2 mg või 4 mg.

Lapsed. Ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel tõestatud, mistõttu ravimit ei ole soovitatav sellel vanusegrupil kasutada.

Eakad. Kliiniline kogemus on vähene. Seetõttu tuleb eakatel patsientidel alustada ravi madalaima annusega ja annust suurendada järk-järgult vastavalt taluvusele ja efektiivsusele..

Neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <25 ml/min) haigetel peab algannus olema väiksem – 2 mg 1 kord päevas; annust tuleb suurendada järk-järgult vastavalt taluvusele ja efektiivsusele. Toime tugevdamiseks on soovitatav enne annustamise sageduse tõstmist tõsta ühekordset annust (vt lõik 4.4).

Ägeda maksapuudulikkuse korral on tisanidiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kuigi Sirdalud metaboliseerub ulatuslikult maksas, ei ole selle populatsiooni kohta piisavalt andmeid (vt lõik 5.2). Sirdalud'i kasutamist on seostatud pöördvate maksafunktsiooni häiretega (vt lõik 4.4 ja 4.8). Alaägeda maksapuudulikkuse korral tuleb Sirdalud'i kasutada ettevaatusega ja ravi alustada madalaima annusega. Edasine annuse suurendamine peab toimuma ettevaatlikult vastavalt patsiendi vajadusele.

Ravi katkestamisel tuleb annust järk-järgult vähendada, eriti patsientidel, kes on saanud ravi kõrgetes annustes pikema aja vältel, et vältida tagasilöögifenomenina hüpertensiooni ja tahhükardiat (vt lõik 4.4)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Äge maksapuudulikkus (vt lõik 5.2).

Tisanidiini kasutamine koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega nagu fluvoksamiiniga või tsiprofloksatsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik tuleb olla Sirdalud'i manustamisel koos QT intervalli pikendavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Sirdalud'i kasutamine koos mõõdukate CYP1A2 inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.3 ja lõik 4.5).

Hüpotensioon

Hüpotensioon võib tekkida Sirdalud-ravi ajal (vt lõik 4.8) ning samuti koostoimete tagajärjel CYP1A2 inhibiitorite ja/või antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõik 4.5). Täheldatud on ka tõsiseid vererõhu languse ilminguid, nagu teadvuskadu ja tsirkulatoorne kollaps.

Ärajätusündroom

Sirdalud'i järsu ärajätmise järgselt on täheldatud tagasilöögifenomenina hüpertensiooni ja tahhükardiat, kui ravimit on kasutatud pikaajaliselt ja/või suurtes ööpäevastes annustes ja/või koos antihüpertensiivsete ravimitega. Äärmuslikel juhtudel võib tagasilöögifenomenina tekkinud hüpertensioon põhjustada tserebrovaskulaarseid tüsistusi. Sirdalud'i kasutamist ei tohi lõpetada järsku, vaid pigem annust järk-järgult vähendades (vt lõik 4.5 ja 4.8).

Maksafunktsiooni häired

Kuna harva on teatatud kuni 12 mg-se ööpäevase tisanidiini doosi juures maksafunktsiooni häiretest, on soovitatav maksafunktsiooni kontrollida kord kuus ravi esimese 4 kuu jooksul neil, kelle ravidoos on 12 mg või kõrgem ja neil, kellel tekivad seletamatu põhjusega iiveldus, anoreksia või väsimus. Tisanidiinravi tuleb lõpetada, kui SGPT ja/või SGOT aktiivsus tõusevad üle kolme korra normi ülemisest piirist.

Neerupuudulikkus

Võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega võib neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 25 mL/min) tisanidiini süsteemne toime tõusta kuni 6 korda. Seepärast on soovitatav alustada ravi 2 mg-ga üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2 ja 5.2). Vastavalt tolerantsusele ja efektiivsusele ravimi suhtes, tuleks doosi vähehaaval tõsta. Tõestust leidnud ravi efektiivsuse korral võib tõsta üks kord ööpäevas manustatavat ravimi doosi, ning seejärel võib üle minna sagedastematele manuskordadele.

Sirdalud tabletid:

Sirdalud tabletid sisaldavad laktoosi. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, äge laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP inhibiitorid

CYP1A2 aktiivsust teadaolevalt inhibeerivate ravimite samaaegsel manustamisel võib suurened tisanidiini plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Tisanidiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib viia üleannustamisnähtude, nt QT(c) intervalli pikenedemise tekkeni (vt lõik 4.9).

CYP1A2 aktiivsust indutseerivate ravimite samaaegsel manustamisel võib tisanidiini plasmakontsentratsioon väheneda (vt lõik 5.2). Vähenedud plasmakontsentratsioon võib Sirdalud'i toimet vähendada.

Vastunäidustatud koostoimed

Sirdalud'i kasutamine koos fluvoksamiiniga või tsiprofloksatsiiniga (mõlemad CYP450 1A2 inhibiitorid) on vastunäidustatud. Kasutamisel koos fluvoksamiiniga või tsiprofloksatsiiniga on täheldatud tisanidiini AUC vastavalt 33 kordset või 10 kordset tõusu (vt lõik 4.3). Võib esineda kliiniliselt oluline ja kestev hüpotensioon, millega võivad kaasned unisus, pearinglus ja psühhomotoorsete võimete vähenemine (vt lõik 4.4).

Ebasoovitavad koostoimed

Sirdalud'i kasutamine koos teiste CYP1A2 inhibiitoritega, nagu näiteks mõned antiarütmikumid (amiodaroon, meksiletiin, propafenoon), tsimetidiin, mõned fluorokinoloonid (enoksatsiin, pefloksatsiin, tsiprofloksatsiin, norfloksatsiin), rofekoksiib, oraalsete kontratseptiivid ja tiklopidiin ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Sirdalud'i kasutamine koos QT intervalli pikendavate ravimitega (nt tsisapriid, amitrüptiliin, asitromütsiin jm) ei ole soovitatav.

Arvestatavad koostoimed

Antihüpertensiivsed ravimid

Sirdalud'i samaaegne manustamine koos antihüpertensiivsete ravimite, sh diureetikumidega, võib mõnikord põhjustada hüpotensiooni (vt lõik 4.4) ja bradükardiat. Mõnedel patsientidel on koos antihüpertensiivsete ravimitega manustatud Sirdalud'i järsu ärajätmise järgselt täheldatud tagasilöögifenomenina hüpertensiooni ja tahhükardiat. Äärmuslikel juhtudel võib tagasilöögifenomenina tekkinud hüpertensioon põhjustada tserebrovaskulaarseid tüsistusi (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Rifampitsiin

Sirdalud'i samaaegne manustamine rifampitsiiniga viib tisanidiini kontsentratsiooni 50% vähenemisele. Seetõttu võib rifampitsiiniga ravi ajal Sirdalud'i toime kliiniliselt oluliselt väheneda. Pikaajalist koosmanustamist peaks vältima. Kui koosmanustamine on siiski vajalik, tuleks annuseid hoolikalt korrigeerida (tõsta).

Suitsetamine

Sirdalud'i manustamine meessoost suitsetajatel (>10 sigareti päevas) viib tisanidiini süsteemse toime 30% vähenemisele. Meessoost suitsetajate ravil Sirdalud'iga võib osutada vajalikuks üle keskmise suurte annuste kasutamine.

Alkohol

Ravi ajal Sirdaludiga peaks alkoholi tarbist vähendada või vältima, kuna alkohol võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise ohtu (nt sedatsioon ja hüpotensioon). Sirdalud võib suurendada alkoholi kesknärvisüsteemi pärssivat mõju.

Eeldatavad koostoimed

Rahustid, hüpnootikumid (nt bensodiasepiin või baklofeen) ja antihistamiinikumid võivad samuti tugevdada tisanidiini sedatiivset toimet.

Sirdalud'i kasutamist peaks vältima koos alfa-2 adrenergiliste agonistidega (nt klonidiin) nende võimaliku lisanduva hüpotensiivse toime tõttu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Toksilistes annustes on loomkatsed näidanud suurenenud pre- ja perinataalset suremust.

Kuna tisanidiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid, ei tohi ravimit kasutada raseduse ajal kui oodatav kasu ei ole selgelt suurem võimalikest riskidest.

Imetamine

Rottidel eritub väike kogus tisanidiini rinnapiimaga. Kuna andmed inimese kohta puuduvad ei tohi Sirdaludi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Annustes 10 mg/kg/24h isasrottidel ja 3 mg/kg/24h emasrottidel ei ilmnenud kahjulikku toimet fertiilsusele. Fertiilsus vähenes annustes 30 mg/kg/24h isasrottidel ja 10 mg/kg/24h emasrottidel. Nendes annustes ilmnis toime paaritumuslikule käitumisele ja ilmnisid kliinilised nähud nagu väljendunud sedatsioon, kaalulangus ja ataksia.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kui haigel esineb ravi ajal unisus ja pearinglus või ükskõik milline sümptom, mis viitab hüpotensioonile, tuleb vältida mootorsõiduki juhtimist ja tehniliste aparatuuride käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud organsüsteemide kaupa. Kõrvaltoimed igas organsüsteemis on järjestatud esinemissageduse järgi, esitades kõigepealt kõige sagedasemad. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Iga kõrvaltoime kohta on esinemissagedus toodud järgmise süsteemi kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/100$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Psühhiaatrilised häired Sage Teadmata	Unetus, unehäired Hallutsinatsioonid, segasusseisund
Närvisüsteemi häired Väga sage Teadmata	Unisus, pearinglus Vertiigo
Silma kahjustused Teadmata	Nägemise hägustumine
Südame häired Aeg-ajalt	Bradükardia
Vaskulaarsed häired Sage Teadmata	Hüpotensioon Sünkoop
Seedetrakti häired Väga sage Sage	Seedetrakti häired, suukuivus Iiveldus
Maksa ja sapiteede häired Teadmata	Hepatiit, maksapuudulikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused Väga sage	Lihasnõrkus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga sage Teadmata	Väsimus Asteenia, ärajätusündroom
Uuringud Sage	Vererõhu langus, transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Valulike lihasspasmide raviks kasutatava väikese annusega kaasnevad kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja lühiajalised. Nendeks on unisus, väsimus, pearinglus, suukuivus, vererõhu langus, iiveldus jm seedetrakti häired ning seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Neuroloogilistest häiretest põhjustatud spastilisuse sümptomaatiliseks raviks kasutatava suurema annusega kaasnevad kõrvaltoimed on sagedasemad ja tugevamini väljendunud, kuid vajadus ravi katkestamiseks tekib harva. Lisaks võivad esineda hüpotensioon, bradükardia, lihasnõrkus, insomniat, unehäired, hallutsinatsioonid, hepatiit.

Ärajätusündroom

Sirdalud[®]i järsu ärajätmise järgselt on täheldatud tagasilöögifenomenina hüpertensiooni ja tahhükardiat. Äärmuslikel juhtudel võib tagasilöögifenomenina tekkinud hüpertensioon põhjustada tserebrovaskulaarseid tüsistusi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.9 Üleannustamine

Siiani piirduvad kogemused ühe täiskasvanu juhuga, kes võttis sisse 400 mg Sirdalud'i. Paranemine oli komplikatsioonideta; patsiendile manustati mannitooli ja furosemiidi.

Sümptomid:

Üleannustamisel esinevad sümptomid on iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, QT(c) pikenemine, pearinglus, mioos, hingamishäired, rahutus, somnolentsus ja kooma.

Ravi:

Maoloputus koos meditsiinilise söega, diureesi forsseerimine, kardiovaskulaarset ja respiratoorset süsteemi toetavad vahendid. Spetsiifilist antidooti ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterepaeutiline grupp: teised tsentraalse toimega müorelaksandid; ATC-kood. M03BX02

Sirdalud on tsentraalse, peamiselt seljaajus realiseeruva toimega müorelaksant. Ta pärsib valikuliselt lihaste liigset toonust põhjustavaid polüsünaptilisi mehhanisme, vähendades peamiselt eksitatorsete aminohapete vabanemist interneuronitest.

Ravim ei mõjuta neuromuskulaarset ülekannet.

Sirdalud'i talutakse hästi ja ta toimib nii ägedate valulike lihasspasmide kui spinaalse ja tserebraalse päritoluga kroonilise spastilisuse korral. Ta vähendab resistentsust passiivsetele liigutustele, nõrgendab spasme ja kloonust ning tõstab tahteliste liigutuste jõudlust.

Antispastiline toime (mõõdetud Ashworth skaala järgi ja pendlitestiga) ja kõrvaltoimed sõltuvad tisanidiini plasmakontsentratsioonist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Tisanidiin imendub seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 1 tunni jooksul peale manustamist. Absoluutne biosaadavus on 34% (C_V 38%), tulenevalt ulatuslikust esmasainevahetusest. Tisanidiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) on 12,3 ng/mL (C_V 10%) pärast ühekordset ja 15,6 ng/mL (C_V 13%) peale korduvat 4 mg annuse manustamist.

Samaaegne toidu manustamine tisanidiini (4 mg tablettidena või 12 mg kapslitena manustades) farmakokineetikale olulist mõju ei avalda. Kuigi C_{max} on ligikaudu kolmandiku võrra kõrgem peale sööki manustades ei peeta seda kliiniliselt oluliseks ja imendumist (AUC) märkimisväärselt ei mõjuta.

Jaotumine

Keskmine püsiseisundi jaotusruumala (V_{ss}) i.v. manustamisel on 2,6 L/kg (C_v 21%). Plasma proteiini siduvus on 30%.

Biotransformatsioon/Metabolism

Ravim on näidanud kiiret ja laialdast (ligikaudu 95%) metaboliseerumist maksas. In vitro metaboliseerub tisanidiin peamiselt tsütokroom P450 1A2 vahendusel. Metaboliidid ei ole aktiivsed.

Eliminatsioon

Tisanidiin elimineerub süstemaatilise tsirkulatsioonist lõpp punkti poolväärtusega 2-4 tundi.

Nii ravim kui ka metaboliidid eritatakse peamiselt neerude kaudu (umbes 70% doosist), 4,5% uriini taastekkest.

Lineaarsus

Annustamisvahemikus 1...20 mg on tisanidiini farmakokineetika lineaarne.

Patsientide erigrupid

Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirents < 25 mL/min) oli maksimaalne keskmine plasma taseme tõus kaks korda keskmisest kõrgem ja lõplik poolväärtusaeg oli pikenenud ligikaudu 14 tunnini andes lõpptulemusena palju kõrgema (ligikaudu 6 kordse) AUC väärtuse (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkusega patsientide populatsioonis ei ole vastavaid uuringuid läbi viidud. Tisanidiin metaboliseerub peamiselt maksas CYP1A2 ensüümi poolt ja maksapuudulikkus võib tugevdada süsteemset toimet. Ägeda maksapuudulikkusega patsientidele on tisanidiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakate patsientide kohta ei ole piisavalt farmakokineetilisi andmeid.

Sooline kuuluvus ei oma tisanidiini farmakokineetikale märkimisväärset mõju.

Etnilise kuuluvuse ja rassi mõju tisanidiini farmakokineetikale ei ole uuritud.

Kliinilised uuringud

Uusi kliinilisi andmeid Sirdaludi näidustuste kohta ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne toksilisus. Tisanidiini akuutne toksilisus on vähene. Ilmnud üleannustamise sümptomid on seotud ravimi farmakoloogilise toimega.

Toksilisus korduval manustamisel. Tisanidiini toksilisus on seotud tema farmakoloogilise toimega. Subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes manustati ravimit rottidele annustes 1,7, 8 ja 40 mg/kg päevas; α_2 -agonistlik toime ilmnis peamiselt kõrgeimates annustes ja põhjustas kesknärvisüsteemi stimulatsiooni, nagu motoorne rahutus, agressiivsus, värinad ja krampid.

Tsentraalseid lihaseid lõõgastavaid sümptome, nagu sedatsioon ja ataksia, täheldati sagedamini väiksemate suukaudsete annustega kroonilise ja subkroonilise toksilisuse uuringutes koertel. Neid ravimi müotonolüütilise aktiivsusega seotud toimeid täheldati 13 nädalat kestnud uuringus koertel, kus kasutati annuseid 0,3, 1 ja 3 mg/kg päevas ning 52 nädalat kestnud uuringus koertel annusega 0,15, 0,45 ja 1,5 mg/kg päevas.

Kroonilise toksilisuse uuringutes koertel täheldati QT intervalli pikenedamist ja bradükardiat annusega 1,0 mg/kg päevas ja rohkem.

Maksa transaminaaside sisalduse mõningast suurenemist esines mitmes toksilisuse uuringus suuremate annuste kasutamisel. See leid ei olnud seostatav maksa histopatoloogiliste muutustega.

Mutageensus. Arvukates nii in vitro kui ka in vivo uuringutes ei ole tisanidiinil täheldatud mutageenseid omadusi.

Kartsinogeensus. Kahes pika kestvusega uuringus hiirtel (78 nädalat) ja rottidel (104 nädalat) annuses kuni 9 mg/kg päevas rottidel ja 16 mg/kg päevas hiirtel kartsinogeenseid omadusi ei täheldatud. Selle

maksimaalselt talutava annuse kasutamisel ei täheldatud ravimiga seostatavat neoplastilist või pre-neoplastilist patoloogiat.

Reproduktiivne toksilisus. Annuste 3 mg/kg päevas rottidel ja 30 mg/kg päevas küülikutel kasutamisel ei täheldatud teratogeenseid toimeid. Emastel rottidel täheldati gestatsiooniaja pikenemist 10 ja 30 mg/kg päevas annustamisel. Suurenes prenataalne ja postnataalne loote suremus ning esines arengupeatust. Ilmnesid väljendunud lihaslõõgastuse ja sedatsiooni tunnused.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba kolloidne ränidioksiid, stearhape, mikrokristalliline tselluloos, veevaba laktoos.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 mg või 4 mg tabletid PVC/PE/PVDC alumiiniumblistris. 30 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy,
Metsänneidonkuja 10, FIN-02130 Espoo,
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Sirdalud 4 mg: 217798

Sirdalud 2 mg: 217698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

4.09.1998/3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2012