
Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
Sirdalud®
(Tizanidine hydrochloride)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ :

Sirdalud®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά :

Δραστικό συστατικό : 2,1,3-Benzothiadiazol-4-amine,5-chloro-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)(=tizanidine)

Δισκία που περιέχουν 2mg ή 4mg υδροχλωρικής τιζανιδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ :

Δισκία (τεμνόμενα) 2 mg

Δισκία (τεμνόμενα) 4 mg

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :

4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις

Επώδυνοι μυϊκοί σπασμοί οφειλόμενοι σε στατικές ή λειτουργικές διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος.

Σπαστικότητα οφειλόμενη σε νευρολογικές διαταραχές, όπως πολλαπλή σκλήρυνση, χρόνια μυελοπάθεια, εκφυλιστικά νοσήματα του νωτιαίου μυελού, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και εγκεφαλική παράλυση.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης : Λαμβάνεται από το στόμα

Δοσολογία :

Ενήλικες :

Ανακούφιση από τους επώδυνους μυϊκούς σπασμούς : 2-4 mg 3 φορές ημερησίως. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί μία επιπλέον δόση 2 ή 4 mg τη νύχτα.

Σπαστικότητα οφειλόμενη σε νευρολογικές διαταραχές : Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται στις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Η αρχική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4mg χορηγούμενα σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Στη συνέχεια μπορεί να αυξάνεται σταδιακά ανά διαστήματα μισής ή μίας εβδομάδας, κατά 2mg. Η άριστη θεραπευτική απόκριση επιτυγχάνεται γενικώς με ημερήσια δοσολογία κυμαινόμενη μεταξύ 12 mg - 24 mg, χορηγούμενη σε 3 ή 4 ίσες δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερησίως δόση είναι 36mg.

Ηλικιωμένοι : Η πείρα από την χορήγηση του φαρμάκου στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένη. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι η νεφρική κάθαρση στους ηλικιωμένους σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Επομένως χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση του στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια : βλ. Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις (λήμμα 4.4.)

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια : Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. λήμμα 4.3)

Παιδιά : Η πείρα από την εφαρμογή του φαρμάκου στα παιδιά είναι ακόμη περιορισμένη, επομένως η χρήση στα παιδιά δεν συνιστάται.

4.3. Αντενδείξεις

- ◆ Γνωστή υπερευαισθησία στη τιζανιδίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου (βλέπε 6.1 Λίστα εκδόχων)
- ◆ Σημαντική μείωση της ηπατικής λειτουργίας (Βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες)
- ◆ Παιδιά, Κύηση, Γαλουχία
- ◆ Η ταυτόχρονη χορήγηση της τιζανιδίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 όπως με τη φλουβοξαμίνη ή σιπροφλοξασίνη αντενδείκνυται (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & προφυλάξεις κατά τη χρήση :

Αναστολείς του CYP

Η ταυτόχρονη χρήση της τιζανιδίνης με αναστολείς του CYP1A2 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Υπόταση

Υπόταση μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τιζανιδίνη (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες) και επίσης ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων του φαρμάκου με αναστολείς του CYP1A2 και/ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Έχουν επίσης αναφερθεί σοβαρές εκδηλώσεις υπότασης όπως απώλεια συνείδησης και κυκλοφορική κατάρριψη.

Σύνδρομο απόσυρσης

Έχουν αναφερθεί υπέρταση αναπήδησης (rebound phenomenon) και ταχυκαρδία μετά από απότομη απόσυρση της τιζανιδίνης ειδικά όταν χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και / ή ταυτόχρονα με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε ακραίες περιπτώσεις η υπέρταση αναπήδησης μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακό επεισόδιο. Η τιζανιδίνη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα αλλά σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω του ότι παρατηρηθεί ηπατική δυσλειτουργία κατά τη χρήση της τιζανιδίνης, σπάνια όμως με ημερήσιες δόσεις μέχρι 12mg, συνιστάται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κάθε μήνα για τους 4 πρώτους μήνες σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις από 12mg και πάνω και σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά συμπτώματα που δηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία όπως ανεξήγητη ναυτία, ανορεξία ή κόπωση. Η θεραπεία με Sirdalud θα πρέπει να διακοπεί εάν τα επίπεδα των SGPT και/ή SGOT ορού είναι σταθερά πάνω από 3 μήνες στα υψηλότερα όρια της φυσιολογικής κλίμακας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 25 ml/min) ή με εξαιρετικά βεβαρημένη ηπατική λειτουργία, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με 2 mg, μία φορά ημερησίως. Αυξήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να γίνονται μόνο με μικρά βήματα, ανάλογα με την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα. Για βελτίωση της αποτελεσματικότητας, συνιστάται πρώτα αύξηση της δόσης που χορηγείται άπαξ ημερησίως και στη συνέχεια αύξηση της συχνότητας χορήγησης.

Σε περιπτώσεις καρδιακής ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας, υποτάσεως και βαρείας μυασθένειας απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση.

Ασθενείς με επιληψία μπορεί να πάρουν Sirdalud μόνον αν βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Τα δισκία Sirdalud περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης, δε θα πρέπει να λαμβάνουν τα δισκία Sirdalud.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης :

Αναστολείς CYP

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την δραστηριότητα του CYP1A2 μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της τιζανιδίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Η ταυτόχρονη λήψη της τιζανιδίνης με φλουβοξαμίνη ή σιπροφλοξασίνη, που είναι στον άνθρωπο ισχυροί CYP450 1A2 αναστολείς αντενδείκνυται. Η ταυτόχρονη χρήση της τιζανιδίνης με φλουβοξαμίνη και σιπροφλοξασίνη οδήγησε σε μια αύξηση κατά 33 φορές και κατά 10 φορές στην AUC της τιζανιδίνης, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις). Μπορεί να εμφανισθεί κλινικά σημαντική και παρατεταμένη υπόταση μαζί με υπνηλία, ζάλη και ψυχοκινητική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η συγχορήγηση της τιζανιδίνης μαζί με άλλους αναστολείς CYP450 1A2 όπως είναι μερικά από τα αντιαρρυθμικά (amiodarone, μεξιλετίνη, προπαφαινόνη), η σιμετιδίνη, μερικές από τις φθοριοκινολόνες, (enoxacin, πεφλοξασίνη, νορφλοξασίνη), η ροφεκοξίμη, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η τικλοπιδίνη δεν συνιστάται

(βλ. παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Τα αυξημένα επίπεδα της τιζανιδίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα υπερδοσολογίας όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT(c) (βλ. παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία).

Αντιϋπερτασικά

Η ταυτόχρονη λήψη της τιζανιδίνης μαζί με αντιϋπερτασικά συμπεριλαμβανομένων και των διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υπόταση, ενώ με β-αναστολείς και διγοξίνη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία. Έχουν αναφερθεί υπέρταση αναπήδησης και ταχυκαρδία μετά από απότομη απόσυρση της τιζανιδίνης ειδικά όταν χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και / ή ταυτόχρονα με άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα. Σε ακραίες περιπτώσεις η υπέρταση αναπήδησης μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακό επεισόδιο. Η τιζανιδίνη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα αλλά σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Άλλες

Τα ηρεμιστικά, συμπεριλαμβανομένου και του οιοπνεύματος μπορεί να ενισχύσουν την κατασταλτική δράση του Sirdalud.

Τα αντισυλληπτικά από το στόμα μπορεί να αυξήσουν την συγκέντρωση του Sirdalud στο πλάσμα.

4.6. Κύηση και γαλουχία :

• Χρήση κατά την κύηση :

Το Sirdalud δεν έχει τερατογόνες επιδράσεις στα ζώα, όμως η ασφάλειά του στην εγκυμοσύνη δεν έχει ακόμη καταδειχθεί. Το Sirdalud δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση, εκτός εάν το όφελος είναι μεγαλύτερο του κινδύνου.

• Χρήση κατά τη γαλουχία :

Παρόλο που μία μικρή ποσότητα φαρμάκου εκκρίνεται μέσω του γάλακτος δεν πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων :

Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ζάλη ή υπνηλία θα πρέπει να αποφεύγουν να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν εγρήγορση, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες :

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1) κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, οι πιο συχνές πρώτες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων.

Πίνακας 1

Ψυχιατρικές διαταραχές	
Σπάνιες:	Ψευδαισθήσεις, αϋπνία, διαταραχές ύπνου
Διαταραχές του Νευρικού συστήματος	
Συνήθεις:	Υπνηλία, ζάλη
Καρδιακές διαταραχές	
Συνήθεις:	Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	
Συνήθεις:	Υπόταση
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	
Συνήθεις:	Ξηροστομία
Σπάνιες:	Ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες:	Ηπατίτιδα
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	
Σπάνιες:	Μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συνήθεις:	Κόπωση
Από κλινικές μελέτες	
Συνήθεις:	Μείωση αρτηριακής πίεσης
Σπάνιες:	Αύξηση τρανσαμινασών

Με χαμηλή δοσολογία, όπως συνιστάται για την ανακούφιση από τους επώδυνους μυϊκούς σπασμούς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελαφρές και παροδικές. Περιλαμβάνουν υπνηλία, κόπωση, ζάλη, νωθρότητα, μυϊκή άλγη, αδυναμία, κεφαλαλγία, ξηρότητα στόματος, ελαφρά πτώση της αρτηριακής πίεσης, ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές και παροδική αύξηση στις τρανσαμινάσες ορού.

Με υψηλότερες δόσεις, όπως συνιστάται στη σπαστικότητα, οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές και πιο έντονες, σπανίως όμως γίνονται αρκετά σοβαρές ώστε να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον μπορεί να παρουσιασθεί μυϊκή αδυναμία, ανησυχία και αϋπνία, διαταραχές ύπνου, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις και έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις υποτάσεως και βραδυκαρδίας.

Πολύ σπάνια εμφανίζεται οξεία ηπατίτιδα.

Σύνδρομο απόσυρσης

Έχουν αναφερθεί υπέρταση αναπήδησης και ταχυκαρδία μετά από απότομη απόσυρση της τιζανιδίνης ειδικά όταν χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και / ή ταυτόχρονα με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε ακραίες περιπτώσεις η υπόταση αναπήδησης μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακό επεισόδιο. Η τιζανιδίνη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα αλλά σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

4.9. Υπεροδοσολογία :

Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Σε περίπτωση ενηλίκου που έλαβε 400 mg Sirdalud, η ανάνηψη ήταν αδιατάραχη. Πάντως, σε περίπτωση που κάποιος, είτε από άγνοια, είτε από σκοπιμότητα (π.χ. αυτοκτονία) ή κάποιο παιδί παίζοντας πάρει πολύ μεγαλύτερες δόσεις από την κανονική, τότε ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να κάνει αυτά που περιγράφονται πιο κάτω :

Συμπτώματα : ναυτία, έμετοι, υπόταση, μύση, ζάλη, αναπνευστική δυσφορία, ανησυχία, υπνηλία, κόμα, μύση, επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Θεραπεία : Συνιστάται η απομάκρυνση της ληφθείσας ποσότητας φαρμάκου με πλύση στομάχου και εν συνεχεία επαναλαμβανόμενη χορήγηση υψηλών δόσεων ενεργοποιημένου άνθρακα. Η προκλητή διούρηση αναμένεται να επιταχύνει την απομάκρυνση του Sirdalud. Κατά τα άλλα, η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κατάταξη κατά ATC : M03BX02

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Sirdalud είναι ένα μυοχαλαρωτικό που ενεργεί κεντρικά. Η κύρια περιοχή δράσης του είναι ο νωτιαίος μυελός όπου, σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, αναστέλλει την απελευθέρωση των διεγερτικών αμινοξέων που διεγείρουν τους υποδοχείς της N-μεθυλ-D-ασπαρτάμης (NMDA) διεγείροντας τους προσυναπτικούς α_2 -υποδοχείς (α_2 αδρενεργικός αγωνιστής). Με τον τρόπο αυτό αναστέλλεται η πολυσυναπτική μετάδοση της νευρικής ώσης στο επίπεδο του νευρώνα που συνδέει τον προσαγωγό νευρώνα και τον τελικό κινητικό νευρώνα και ο οποίος ευθύνεται για τον υπερβολικό μυϊκό τόνο, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο μυϊκός τόνος. Εκτός από τις μυοχαλαρωτικές του ιδιότητες, το Sirdalud, ασκεί επίσης ήπια αναλγητική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το Sirdalud είναι αποτελεσματικό και στους οξείς μυϊκούς σπασμούς και στη χρόνια σπαστικότητα, νωτιαίας ή εγκεφαλικής προέλευσης. Μειώνει την αντίσταση στις παθητικές κινήσεις, ανακουφίζει από τους σπασμούς και τους κλόνους και μπορεί και βελτιώνει την εκούσια κινητικότητα.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα:

Το Sirdalud απορροφάται ταχέως και σχεδόν ολοκληρωτικά, ενώ φθάνει τη μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα σε περίπου 1 ώρα, ύστερα από τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 34%, λόγω του ότι μεταβολίζεται εκτεταμένα κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ.

Κατανομή :

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{SS}) ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 2,6L/kg. Η σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 30%. Το Sirdalud έχει γραμμική φαρμακοκινητική σε εύρος δόσεων από 4 έως 20mg. Η μικρή απόκλιση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (C_{max} και AUC) από άτομο σε άτομο, οδηγεί σε αξιόπιστες

προβλέψεις όσον αφορά στα επίπεδα πλάσματος ύστερα από την από του στόματος χορήγηση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Sirdalud δεν επηρεάζονται από το φύλο του ασθενούς.

Βιοσχηματισμός :

Έχει αποδειχθεί πως το φάρμακο μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένα στο ήπαρ. Η τιζανιδίνη *in vitro* μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 1A2,. Οι μεταβολίτες φαίνεται πως είναι αδρανείς.

Αποβολή :

Το Sirdalud αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία με μέση τελική ημιπερίοδο ζωής 2 έως 4 ώρες. Η αποβολή γίνεται κυρίως από τους νεφρούς (περίπου το 70% της δόσης) με τη μορφή μεταβολιτών, ενώ το αμετάβλητο φάρμακο ανέρχεται μόνο στο 2,7% του φαρμάκου που βρέθηκε στα ούρα.

Χαρακτηριστικά του φαρμάκου σε ειδικές ομάδες ασθενών

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <25mL/min), τα μέγιστα μέσα επίπεδα στο πλάσμα βρέθηκε πως είναι διπλάσια απ' ότι σε υγιείς εθελοντές και η τελική ημιπερίοδος ζωής ήταν αυξημένη κατά περίπου 14 ώρες, κάτι που είχε ως αποτέλεσμα πολύ υψηλότερες (περίπου 6πλάσιες, κατά μέσον όρο) τιμές AUC (βλέπε 4.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Επίδραση από τη λήψη τροφής

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επιδρά σημαντικά στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του Sirdalud (χορηγούμενου σε μορφή δισκίου). Παρότι η τιμή C_{max} είναι υψηλότερη κατά το εν τρίτον, περίπου, δεν θεωρείται πως αυτό είναι κλινικά σημαντικό, και η συνολική απορρόφηση του (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά. Η αύξηση του C_{max} δεν παρουσιάζει καμιά κλινική συσχέτιση.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια (τοξικολογικά στοιχεία)

Οξεία τοξικότητα

Η οξεία τοξικότητα του Sirdalud είναι χαμηλή. Μετά από χορήγηση σε πειραματόζωα εφ' άπαξ δόσεων > 40mg/kg, παρατηρήθηκαν σημεία υπερδοσολογίας που σχετίζονταν με την φαρμακολογική δράση του φαρμάκου.

Χρόνια και υποχρόνια τοξικότητα :

Σε μελέτη τοξικότητας με από του στόματος χορήγηση διάρκειας 13 εβδομάδων, σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν μέσες ημερήσιες δόσεις 1,7,8 και 40mg/kg, τα κύρια ευρήματα είχαν να κάνουν με τη διέγερση του ΚΝΣ (π.χ. κινητική διέγερση, επιθετικότητα, τρόμος και σπασμοί) και παρατηρήθηκαν κυρίως στο μέγιστο επίπεδο δόσης.

Σε μελέτη 13 εβδομάδων σε σκύλους, με επίπεδα δόσεων 0,3, 1 και 3mg/kg/ημέρα και σε μελέτη 52 εβδομάδων με 0,15, 0,45 και 1,5mg/kg/ημέρα αλλαγές του ΗΚΓ και ενέργειες στο ΚΝΣ, παρατηρήθηκαν σε ημερήσιες δόσεις 1mg/kg και άνω. Οι ενέργειες αυτές αφορούσαν την όξυνση των φαρμακολογικών ενεργειών. Σε ημερήσιες δόσεις 1mg/kg και άνω

παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στην SGPT (γλουταμινική οξαλοξείκη τρανσαμινάση), οι οποίες δεν σχετίζονταν με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα αλλά δείχνουν πως η λήψη υπερβολικής δοσολογίας είναι πιθανόν να προσβάλλει το ήπαρ.

Μεταλλαξιογένεση

Σε αναλύσεις in vitro, in vivo, ή κυτταρογένεσης δεν βρέθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιογένεσης.

Καρκινογένεση

Σε αρουραίους ή ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 9mg/kg/ημέρα και 16mg/kg/ημέρα, στην τροφή, αντιστοίχως, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Δεν παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση σε ποντικούς και κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν επίπεδα δόσεων μέχρι και 100mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγούνταν δόσεις 3, 10 και 30Mg/kg/ημέρα πριν από το ζευγάρισμα, συνεχώς μέχρι τη γαλουχία ή από το τέλος της κύησης μέχρι τον απογαλακτισμό των νεογνών, σε επίπεδα δόσεων 10 και 30mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένη προγεννητική θνησιμότητα λόγω της παρατάσεως της κυοφορίας και της δυστοκίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :

6.1. Κατάλογος εκδόχων :

Silicon dioxide, colloidal, stearic acid, cellulose microcrystalline, lactose anhydrous.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή

6.3. Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ} \text{C}$.
Να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη :

Κουτί που περιέχει blisters PVC / αλουμινίου των 30 δισκίων.

6.6. Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού :

Δεν είναι απαραίτητες.

6.7. Κάτοχος Αδείας κυκλοφορίας :

Novartis (Hellas) A.E.B.E
12ο χλμ.Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Νο 1,
144 10 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

19430/12226/5.7.88

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 29-4-2010