

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tizagelan 2 mg tabletit  
Tizagelan 4 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tizagelan 2 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 2 mg titsanidiinia (2,29 mg titsanidiinihydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 106,79 mg laktoosimonohydraattia ja 11,76 mg sakkaroosia.

Tizagelan 4 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 4 mg titsanidiinia (4,57 mg titsanidiinihydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 104,51 mg laktoosimonohydraattia ja 11,76 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tizagelan 2 mg tabletit

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella, läpimitta noin 8 mm.

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

Tizagelan 4 mg tabletit

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jossa ristikkäinen jakouurre toisella puolella, läpimitta noin 8 mm.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin osiin, joko kahteen tai neljään osaan.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Luustolihas ten spasmit

- joihin liittyy selkärangan staattisia ja toiminnallisia häiriöitä (servikaali- ja lumbaalisyndroomat)
- leikkauksen jälkeen, esim. välilevy- tai lonkkaleikkaus

#### Spastisuus, joka johtuu neurologisista häiriöistä, kuten

- multipeliskleroosista, kroonisesta myelopatiasta, selkäytimen degeneratiivisista sairauksista, aivohalvauksesta ja CP-aivovauriosta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tizagelanilla on kapea terapeuttinen alue ja plasman titsanidiinipitoisuudet vaihtelevat suuresti potilaiden välillä, joten annoksen yksilöllinen sovittaminen on tärkeää. Pieni 2 mg:n aloitusannos kolme kertaa vuorokaudessa voi pienentää haittavaikutusten riskiä. Annos pitää suurentaa varovasti asteittain potilaan yksilöllisen tarpeen ja hoidollisen vasteen mukaan.

### Annostus

#### **Luustolihas ten spasmit**

Suosittelun annos on 2–4 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Vaikeissa tapauksissa voidaan antaa 2–4 mg:n ylimääräinen annos, mieluiten myöhään illalla päiväaikaisen sedaation vähentämiseksi.

#### **Neurologisista häiriöistä johtuva spastisuus**

Alkuannos on enintään 6 mg vrk:ssa jaettuna kolmeen osa-annokseen. Annosta voidaan suurentaa asteittain 2–4 mg kerrallaan kahdesti viikossa tai viikon välein.

Optimaalinen terapeuttinen vaste saadaan yleensä 12–24 mg:n vuorokausiannoksilla, jotka annetaan kolmena – neljänä osa-annoksena yhtä pitkin aikavälein.

Enimmäisannosta 36 mg vuorokaudessa ei pidä ylittää.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Titsanidiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja on rajoitetusti saatavilla. Titsanidiinia ei suositella käytettäväksi lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 4.8).

#### *Iäkkäät*

Titsanidiinin käytöstä iäkkäillä on vain vähän kokemusta.

Näille potilaille aloitusannoksen pitää olla mahdollisimman pieni ja annosta pitää suurentaa pienin lisäyksin siedettävyyden ja tehon mukaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ( $CL_{CR} < 25$  ml/min), lääkitys aloitetaan annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa ja sitä suurennetaan hitaasti, kunnes saavutetaan tehokas annos. Annoksen suurentaminen pitää tehdä enintään 2 mg:n lisäyksin siedettävyyden ja tehon mukaan. Jos tehoa on parannettava, on suositeltavaa suurentaa hitaasti kerran vuorokaudessa annettavaa annosta ennen annostuskertojen lisäämistä. Näiden potilaiden munuaisten toimintaa pitää seurata asianmukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Käytöstä tässä potilasryhmässä on vain vähän tietoa. Titsanidiini metaboloituu pääasiassa maksassa (ks. kohta 5.2). Sen käyttöön liittyy maksan toiminnan palautuvia poikkeavuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Titsanidiinia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ja alkuannoksen pitää olla mahdollisimman pieni. Annosta pitää suurentaa pienin lisäyksin siedettävyyden ja tehon mukaan.

### Hoidon lopettaminen

Jos hoito on lopetettava, annosta pitää pienentää hitaasti, erityisesti potilaille, jotka ovat saaneet suuria annoksia pitkään. Tämä tehdään rebound-hypertonian ja takykardian estämiseksi tai niiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Titsanidiinin yhtäaikaisten käyttö voimakkaiden CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.5)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### CYP1A2-estäjät

Mahdollisten lääkeyhteisvaikutusten takia titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät voimakkaita CYP1A2-estäjiä, kuten fluvoksamiinia tai siprofloksasiinia (ks. kohta 4.3). Haittavaikutuksia, kuten hypotoniaa, bradykardiaa ja voimakasta uneliaisuutta voi esiintyä, kun titsanidiinia otetaan muiden CYP1A2-estäjien kanssa (ks. kohta 4.5). Samanaikaista käyttöä pitää välttää, paitsi jos titsanidiinihoidon tarve on kliinisesti ilmeinen. Siinä tapauksessa titsanidiinia pitää käyttää varoen.

##### Hypotonia

Titsanidiini on  $\alpha_2$ -adrenerginen agonisti, joka voi aiheuttaa hypotoniaa. Pyörtymistä on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Huomattavan hypotonian mahdollisuutta voi ehkä minimoida sovittamalla annosta ja kiinnittämällä huomiota hypotonian merkkeihin ja oireisiin ennen annoksen suurentamista. Lisäksi potilaan nouseminen vaaka-asennosta pystyyn voi lisätä hypotonian ja ortostaattisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

##### Vieroitusoireyhtymä

Rebound-hypertonia, takykardia ja verenpaineen kohoaminen ovat lääkityksen lopettamiseen liittyviä haittavaikutuksia. Näiden reaktioiden vaaran vähentämiseksi annosta pitää pienentää hitaasti (2–4 mg päivittäin), etenkin potilailla, jotka ovat käyttäneet suuria annoksia (20–28 mg/vrk) kauan (vähintään 9 viikkoa) tai joita hoidetaan samanaikaisesti opioideilla.

##### Maksan vajaatoiminta

Koska titsanidiinin käytön yhteydessä on raportoitu maksan vajaatoimintaa, mutta harvoin alle 12 mg vuorokausiannoksilla, suositellaan maksan toimintakokeiden seuraamista kuukausittain ensimmäisten neljän kuukauden aikana potilailla, jotka käyttävät vähintään 12 mg annosta ja potilailla, joille kehittyy maksan vajaatoimintaan viittaavia kliinisiä oireita, kuten selittämätön pahoinvointi, anoreksia tai väsymys. Titsanidiinihoito on lopetettava, jos seerumin alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvot ovat jatkuvasti kolme kertaa suurempia kuin viitealueen ylärajat. Titsanidiini pitää lopettaa potilailla, joilla on hepatiittiin liittyviä oireita tai keltaisuutta.

##### Sydän- ja verisuonitaudit, maksan tai munuaisten sairaudet

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sydän- tai verisuonisairauksia, sepelvaltimotauti tai munuaisten tai maksan sairauksia. Titsanidiinihoidon aikana suositellaan säännöllistä laboratorio- ja EKG-seurantaa.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Titsanidiinia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min), kun puhdistuma on alentunut yli 50 %. Annosta sovitettaessa näiden potilaiden annoksia pitää pienentää. Jos annosta täytyy suurentaa, pitää mieluummin suurentaa kerta-annoksia kuin lisätä annostiheyttä. Näitä potilaita pitää seurata tarkoin mahdolliseen yliannokseen viittaavien tavallisten haittavaikutusten ilmenemisen tai niiden vaikeutumisen varalta (kuiva suu, uneliaisuus, astenia, huimaus) (ks. kohta 4.2).

##### Sedaatio

Titsanidiini voi aiheuttaa sedaatiota, joka voi haitata jokapäiväisiä toimintoja. Tutkimuksissa, joissa on käytetty useita annoksia, sedaatiota kokeneiden potilaiden prevalenssi oli suurimmillaan annoksen sovitamisviikon jälkeen ja sen jälkeen pysyi vakaana tutkimuksen ylläpitovaiheen ajan.

##### Hallusinoosi/psykoosia muistuttavat oireet

Titsanidiinin käytön yhteydessä on esiintynyt hallusinaatioita. Visuaalisia hallusinaatioita tai

deluusioita on ilmoitettu viidellä potilaalla 170:stä (3 %) kahdessa pohjoisamerikkalaisessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Useimmat potilaista tiesivät, että tapahtumat eivät olleet todellisia. Yhdelle potilaalle kehittyi psykoosi hallusinaatioiden yhteydessä. Yhdellä näistä viidestä potilaasta ongelmat jatkuivat vähintään kaksi viikkoa titsanidiinin lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista pitää harkita potilailla, joille kehittyi hallusinaatioita.

#### Yliherkkyysoireet

Titsanidiini voi aiheuttaa anafylaksian. Ilmoitettuja merkkejä ja oireita ovat mm. hengityksen vaikeutuminen, urtikaria ja nielun ja kurkun angioedeema. Potilaille pitää kertoa vaikean allergisen reaktion merkeistä ja oireista ja heitä pitää neuvoa lopettamaan titsanidiinin käyttö ja hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos niitä ilmenee.

#### Tizagelan sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Tizagelan sisältää sakkaroosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### CYP1A2-estäjät

Titsanidiinin samanaikainen käyttö vahvojen CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiini suurentaa titsanidiinin pitoisuutta keskimäärin 10-kertaisesti ja siprofloksasiini 33-kertaisesti. Titsanidiinin verenpainetta alentava ja sedatiivinen vaikutus voivat lisääntyä merkittävästi.

Titsanidiinin samanaikainen käyttö muiden CYP1A2-estäjien kanssa voi johtaa seerumin titsanidiinipitoisuuksien huomattavaan kohoamiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Siksi pitää välttää titsanidiinin käyttöä samanaikaisesti muiden CYP1A2-estäjien, kuten eräiden rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, meksiletiini, propafenoni ja verapamiili), simetidiinin, famotidiinin, eräiden fluorokinolonien (enoksasiini, pefloksasiini, norfloksasiini), rofekoksibin, asikloviirin ja tiklopidiinin, kanssa. Jos niiden käyttö on kliinisesti tarpeen, potilaita pitää seurata tarkoin. Jos esiintyy haittavaikutuksia kuten hypotensiota, bradykardiaa tai liiallista uneliaisuutta, pitää pienentää titsanidiinihoidon annosta tai lopettaa hoito.

#### Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaaliset yhdistelmäehkäisyvalmisteet suurentavat kohtalaisesti titsanidiinin pitoisuuksia ja voivat lisätä sen haittavaikutuksia. Jos samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, ja jos esiintyy haittavaikutuksia kuten hypotensiota, bradykardiaa tai liiallista uneliaisuutta, pitää pienentää titsanidiinihoidon annosta tai lopettaa hoito.

#### CYP1A2-induktorit

Päinvastoin kuin CYP1A2-estäjät, CYP1A2-induktorit voivat alentaa seerumin titsanidiinipitoisuuksia.

#### Rifampisiini

Rifampisiini näyttää olevan vain heikko tai kohtalainen CYP1A2:n induktori. Kliininen merkitys on epäselvä. Pieni annoksen lisäys voi olla tarpeen, jos rifampisiinia annetaan niille, jotka käyttävät vakiintuneita titsanidiiniannoksia.

#### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Useamman kuin yhden QT-aikaa pidentävän lääkkeen samanaikainen käyttö lisää kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Siksi on noudatettava varovaisuutta käytettäessä titsanidiinia samanaikaisesti.

#### Verenpainelääkkeet

Koska titsanidiini voi aiheuttaa hypotoniaa, se voi voimistaa verenpainelääkkeiden, myös diureettien, vaikutusta, ja siksi on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa verenpainetta alentavia lääkkeitä.

Varovaisuutta on noudatettava myös, jos titaanidiiniä käytetään samanaikaisesti  $\beta$ -adrenoreseptoreita estävien aineiden tai digoksiinin kanssa, koska yhdistelmä voi voimistaa hypotensiota tai bradykardiaa (ks. kohta 4.4).

#### Muut keskushermostoa lamaavat aineet

Titaanidiinin sedatiivinen vaikutus keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit, opioidit, trisykliset masennuslääkkeet) voi olla additiivinen. Tarkkaile potilaita, jotka käyttävät titaanidiiniä toisen keskushermostoa lamaavan aineen kanssa liiallisen sedaation oireiden varalta.

#### Alkoholi

Alkoholi lisää lääkkeen kokonaismäärää veressä titaanidiiniannoksen jälkeen. Tähän liittyy titaanidiinin haittavaikutusten lisääntyminen. Titaanidiinin ja alkoholin keskushermostoa lamaavat vaikutukset ovat additiivisia.

#### Tupakointi

Tupakointi alentaa titaanidiinin pitoisuuksia plasmassa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Titaanidiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Sen vuoksi titaanidiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hyödyt selvästi ylitä riskejä.

#### Imetys

Titaanidiinin turvallisuutta imeväisillä, joiden äidit saavat titaanidiiniä, ei tunneta. Titaanidiiniä ja/tai sen metaboliitteja on löydetty jyräjoiden maidosta (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi titaanidiiniä ei pidä käyttää imettäville äideille, elleivät hyödyt selvästi ylitä riskejä.

#### Hedelmällisyys

Rotilla ja kaneilla tehdyt lisääntymistutkimukset osoittavat, että titaanidiini ei ole sikiötoksinen eikä teratogeeninen, mutta äidille toksisilla annoksilla 10-100 mg/kg/vrk titaanidiini voi hidastaa sikiön kehitystä farmakodynaamisten vaikutustensa vuoksi.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Titaanidiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaat, joilla esiintyy uneliaisuutta tai huimausta, pitää neuvoa välttämään huomattavaa valppautta edellyttäviä toimintoja.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Monien haittavaikutusten on havaittu olevan annosriippuvaisia, ja hidas annoksen sovittaminen näyttää vähentävän esiintymistiheyttä.

Pienillä annoksilla, kuten kivuliaiden lihasspasmien lievittämiseen tarkoitetuilla annoksilla, on ilmoitettu uneliaisuutta, väsymystä, huimausta, suun kuivumista, alentunutta verenpainetta, pahoinvointia, maha-suolikanavan häiriöitä ja maksaentsyymien kohoamista. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Spastisuuden hoitoon suositelluilla suuremmilla annoksilla samoja haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin pieniä annoksia käytettäessä, esiintyi useammin ja ne olivat voimakkaampia. Ne olivat kuitenkin harvoin kyllin vakavia vaatiakseen hoidon keskeyttämistä.

#### b. Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Alla olevassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitujen haittavaikutusten yleisyydet. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>				Infektiot Nuha Nielutulehdus
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema ja urtikaria <sup>(1)</sup>
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unihäiriöt Unettomuus			Sekavuus <sup>(1)</sup> Hermostuneisuus Hallusinaatiot <sup>(1)</sup>
<i>Hermosto</i>		Uneliaisuus Raukeus <sup>(2)</sup> Huimaus <sup>(2)</sup> Väsymys <sup>(2)</sup>		Päänsärky Ataksia Dyskinesia Dysartria Pyörtyminen <sup>(1)</sup> Huimaus <sup>(1)</sup>
<i>Silmät</i>				Akkommodaatiohäiriöt Näön hämärtyminen <sup>(1)</sup>
<i>Sydän</i>		Bradykardia Takykardia		QT-ajan pidentyminen <sup>(1)</sup>
<i>Verisuonisto</i>		Hypotensio <sup>(2)</sup>		
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	Kuiva suu <sup>(2)</sup> Maha- suolikanavan häiriöt <sup>(2)</sup>	Pahoinvointi <sup>(2)</sup>		Oksentelu Vatsakipu Ummetus
<i>Maksa ja sappi</i>				Hepatiitti <sup>(1)</sup> Maksan vajaatoiminta <sup>(1)</sup>
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>				Kutina <sup>(1)</sup> Ihottuma <sup>(1)</sup> Dermatiitti <sup>(1)</sup>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihashyökkös			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Tihentynyt virtsaamistarve Virtsatieinfektio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				Anoreksia Astenia <sup>(1)</sup> Vieroitusoireyhtymä <sup>(1)</sup> Flunssan kaltainen sairaus
<i>Tutkimukset</i>		Alentunut verenpaine	Maksa- entsyymien	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
			kohoaminen	
<sup>(1)</sup> Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset				
<sup>(2)</sup> Jos titsanidiinin annosta suurennetaan hitaasti, nämä vaikutukset eivät yleensä ole niin vakavia, että ne vaativat hoidon lopettamista.				

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hallusinaatiot

Hallusinaatiot ovat itsestään rajoittuvia ilman merkkejä psykoosista, ja niitä on aina esiintynyt potilailla, jotka ottavat samaan aikaan mahdollisesti hallusinogeenisiä aineita, esimerkiksi masennuslääkkeitä.

Vieroitusoireyhtymä

Äkillisen titsanidiinihoidon keskeyttämisen jälkeen on todettu rebound-hypertoniaa ja takykardiaa, kun titsanidiinia on käytetty pitkään ja/tai suuria vuorokausiannoksia ja/tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa. Ääritapauksissa rebound-hypertonia voi aiheuttaa aivoverisuonitapahtuman (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

d. Pediatriset potilaat

Lapsia ( $\leq 16$  vuotta;  $n = 99$ ) ja aikuisia ( $> 16$  vuotta;  $n = 1\,153$ ) koskevia spontaaneja haittavaikutusilmoituksia verrattiin kliinisessä haittatapahtumatietokannassa. Titsanidiinin turvallisuus lapsilla näytti hyvältä, mutta haittavaikutusprofiili oli erilainen kuin aikuisilla. Lasten yleisimpiä haittatapahtumaluokkia olivat psyykkiset häiriöt (52,5 %), sen jälkeen hermoston häiriöt (29,3 %) ja ruoansulatuselimistön häiriöt (16,2 %). Aikuisilla yleisimmät haittavaikutusluokat olivat hermoston häiriöt (42,4 %), yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat (28,6 %) ja ruoansulatuselimistön häiriöt (21,3 %). Vakavia haittatapahtumia esiintyi lapsilla huomattavasti harvemmin kuin aikuisilla (19,2 % vs. 45,9 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

**4.9 Yliannostus**

Kliininen kokemus on vähäistä. Yhdessä tapauksessa, jossa aikuinen potilas otti 400 mg titsanidiinia, toipuminen sujui ilman ongelmia.

Oireet

Pahoinvointia, oksentelua, hypotoniaa, bradykardiaa, QT-ajan pitenemistä, huimausta, mioosia, hengitysvaikeuksia, koomaa, levottomuutta ja uneliaisuutta voi esiintyä.

Hoito

Yleiset tukitoimenpiteet ovat aiheellisia, ja nielty aine pitää yrittää poistaa maha-suolikanavasta mahahuuhtelun tai toistuvien suurten aktiivihiihiiliannosten avulla. Potilaan pitää olla hyvin nesteytetty, sillä tehostetun diureesin oletetaan nopeuttavan titsanidiinin eliminaatiota. Jatkohoidon pitää olla

oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet; keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit; muut keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: M03BX02

Titsanidiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty. Titsanidiinin farmakodynaamisten vaikutusten uskotaan liittyvän pääasiassa sen  $\alpha_2$ -agonistisiin vaikutuksiin, joskin imidatsolireseptoriin sitoutumisella voi olla vaikutusta. Sen pääasiallinen vaikutus ilmeisesti tapahtuu presynaptisesti selkäytimessä, missä se estää ekskitaattoristen aminohappojen, glutamaatin ja aspartaatin, vapautumista selkäytimen välineuroneista. On jonkin verran osoitusta vaikutuksesta ekskitaattoristen aminohappojen postsynaptisiin reseptoreihin.

Ihmisillä titsanidiini alentaa patologistesti kohonnuttua lihastonusta, myös passiivisen liikkeen vastustusta ja lievittää kivuliaita spasmeja ja klonusta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Titsanidiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 34 %, mikä johtuu laajasta ensikierron aineenvaihdunnasta. Titsanidiinin keskihuippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) on 12,3 ng/ml 4 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 15,6 ng/ml 4 mg:n toistuvan annoksen jälkeen. Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole oleellista vaikutusta titsanidiinin farmakokineettiseen profiiliin. Ruoka suurentaa  $C_{max}$  -arvoa noin kolmanneksella, mutta ei vaikuta imeytymiseen (AUC).  $C_{max}$ -arvon suurenemisella ei arvioida olevan kliinistä merkitystä.

#### Jakautuminen

Keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) iv-annoksen jälkeen on 2,6 l/kg. Titsanidiinista 30 % on sitoutuneena plasman proteiineihin. Titsanidiinin farmakokineetiikka on lineaarista annoksilla 1-20 mg.

#### Biotransformaatio

Titsanidiini metaboloituu maksassa nopeasti ja laajalti (noin 95 %). Titsanidiini metaboloituu *in vitro* pääasiassa CYP1A2:n välityksellä. Metaboliitit ovat ilmeisesti inaktiivisia.

#### Eliminaatio

Titsanidiinin eliminointipuoliintumisaika plasmassa on 2–4 tuntia. Metaboliitit erittyvät pääasiallisesti munuaisten kautta (noin 70 % annoksesta). Muuttumatonta lääkettä erittyy munuaisten kautta vain hyvin vähän (noin 4,5 %).

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 25$  ml/min), keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa olivat kaksi kertaa suurempia kuin terveillä vapaaehtoisilla. Myös lopullinen puoliintumisaika piteni noin 14 tuntiin, mikä johti merkittävään (keskimäärin kuusinkertaiseen) hyötyosuuden (AUC) suurenemiseen.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Tällä potilasryhmällä ei ole suoritettu erityisiä tutkimuksia. Koska titsanidiini metaboloituu maksassa pääosin CYP1A2-entsyymin vaikutuksesta, maksan vajaatoiminta voi suurentaa sen systeemistä altistusta. Titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta



4.3).

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta titsanidiiniin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Koska titsanidiini metaboloituu laajalti maksassa, maksan vajaatoiminnan voi odottaa vaikuttavan merkittävästi titsanidiiniin farmakokinetiikkaan.

#### *Pediatriset potilaat*

Titsanidiinia ei ole arvioitu pediatrisilla potilailla.

#### *Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

Erityistä farmakokineettistä tutkimusta ei ole tehty iän vaikutusten selvittämiseksi.

Farmakokineettisten tietojen ristiinvertailu osoitti, että 6 mg:n titsanidiiniin kerta-annoksen jälkeen lääkeaine poistui elimistöstä nuoremmilla henkilöillä neljä kertaa nopeammin kuin iäkkäillä henkilöillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Titsanidiiniin on osoitettu erittyvän imettävien rottien maitoon niin, että maito:veri -suhdeluku oli 1,8:1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Tärkkelys, esigelatoitu (maissi)  
Makrogoli 4000  
Steariinihappo  
Sakkarosi  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkymättömät PVC/PVdC/PVC-alumiini-läpipainopakkaukset, joissa 10, 30, 60, 90, 100 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Itävalta

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

2 mg: 37860  
4 mg: 37861

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.05.2022  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: -

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**  
30.05.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tizagelan 2 mg tabletter

Tizagelan 4 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tizagelan 2 mg tabletter

Varje tablett innehåller 2 mg Tizanidin (som 2,29 mg tizanidinhydroklorid)

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 106,79 mg laktosmonohydrat och 11,79 mg sackaros.

Tizagelan 4 mg tabletter

Varje tablett innehåller 4 mg Tizanidin (som 2,29 mg tizanidinhydroklorid)

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 104,51 mg laktosmonohydrat och 11,79 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tizagelan 2 mg tabletter

Vit till gulaktig, rund, bikonvex tablett, med brytskåra på ena sidan. Diameter ca 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tizagelan 4 mg tabletter

Vit till gulaktig, rund, bikonvex tablett, med brytskåra på ena sidan. Diameter ca 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser, till halva eller fjärdedel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Muskelspasmer

- i samband med statiska och funktionella störningar i ryggraden (cervikala och lumbala syndrom)

- efter operation, t.ex. operationer för att åtgärda diskbråck eller höftartros.

#### Spasticitet som beror på neurologiska störningar

- t.ex. multipel skleros, kronisk myelopati, degenerativa sjukdomar i ryggmärgen, stroke och CP-skada.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Tizagelan har ett smalt terapeutiskt fönster och det finns stora skillnader i plasmakoncentrationen av tizanidin mellan olika patienter. Därför är det viktigt att dosen anpassas efter patientens behov.

En låg startdos om 2 mg tre gånger dagligen kan minska risken för biverkningar. En ökning av dosen bör noggrant anpassas efter patientens individuella behov.

#### Muskelspasmer

Den rekommenderade dosen är en 2-4 mg tre gånger dagligen. I svåra fall kan patienten ta en tilläggsdos om 2 - 4 mg, helst på kvällen för att minimera sömnhet på dagen.

### **Spasticitet som beror på ne urologiska störningar**

Startdosen bör inte överskrida 6 mg per dygn, fördelat på tre doseringstillfällen. Dosen kan ökas stegvis med 2 - 4 mg med halv eller en veckas intervall. Optimalt terapeutiskt svar uppnås vanligen med dygnsdoser om 12 - 24 mg som uppdelas till 3 - 4 doseringstillfällen över dagen. Den maximala dygnsdosen om 36 mg bör inte överskridas.

### Speciella populationer

#### *Pediatrisk population*

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av hos patienter yngre än 18 år. Tizagelan rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

#### *Äldre*

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas det att läkemedelsbehandling inleds med den lägsta dosen, som sedan höjs i små steg utifrån tolerabilitet och effektivitet.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

För patienter med nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} < 25$  ml/min) rekommenderas att läkemedelsbehandlingen inleds med 2 mg en gång dagligen. Dosökning bör ske i små steg utifrån från tolerans och effekt. Om effekten måste förbättras är rekommendationen att först öka den dagliga engångsdosen innan antalet doseringstillfällen ökas. Njurfunktionen ska övervakas på lämpligt sätt hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Patienter med leversvikt*

Användning av Tizagelan hos patienter med svår leversvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Endast begränsade data finns tillgängliga för denna patientgrupp. Tizagelan metaboliseras i stor utsträckning i levern (se avsnitt 5.2). Användningen är förknippad med reversibla avvikelser i leverfunktionen (se avsnitten 4.4 och 4.8). Tizagelan ska användas med försiktighet hos patienter med mild och måttlig leversvikt. Läkemedelbehandlingen ska inledas med den lägsta dosen och därefter ökas försiktigt enligt tolerabilitet och effektivitet.

#### *Avtbrytande av läkemedelsbehandlingen*

Om behandlingen med Tizagelan måste avslutas bör dosen trappas ner stegvis, i synnerhet hos patienter som har fått höga doser under längre perioder. Detta för att förebygga eller minimera risken för rebound-hypertoni och takykardi (se avsnitt 4.4).

### Administreringssätt

Oral användning

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kraftigt försämrad leverfunktion
- Samtidig användning av tizanidin och starka CYP1A2-hämmare, såsom fluvoxamin eller ciprofloxacin (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### CYP1A2-hämmare

Samtidig användning av Tizagelan och måttliga eller starka CYP1A2 -hämmare såsom fluvoxamin eller ciprofloxacin, rekommenderas inte (se avsnitt 4.3). Biverkningar som hypotoni, bradykardi eller överdriven däsighet kan uppstå när tizanidin tas tillsammans med andra CYP1A2-hämmare (se avsnitt

4.5). Samtidig användning bör undvikas om inte behovet av tizanidin behandlingen är kliniskt nödvändig. I sådana fall bör tizanidin användas med försiktighet.

#### Hypotoni

Tizanidin är en  $\alpha_2$ -adrenerg agonist som kan orsaka hypotoni. Synkope har rapporterats efter marknadsföring. Risken för signifikant hypotoni kan möjligen minimeras genom titrering av dosen och genom att vara uppmärksam på tecken och symptom på hypotoni före doshöjning. Dessutom kan patienter som går från liggande till fast upprätt position löpa ökad risk för hypotoni och ortostatiska effekter (se avsnitt 4.5).

#### Usättningssyndrom

Biverkningar på grund av abstinens inkluderar rebound-hypertoni, takykardi och hypertoni. För att minimera risken för dessa reaktioner särskilt hos patienter som har fått höga doser (20 till 28 mg dagligen) under långa perioder (9 veckor eller mer) eller som samtidigt behandlas med narkotika, bör dosen minskas långsamt (2 till 4 mg per dag).

#### Nedsatt leverfunktion

Eftersom nedsatt leverfunktion har rapporterats i samband med användning av tizanidin men sällan vid dagliga doser upp till 12 mg, rekommenderas leverfunktionstester varje månad under de första månaderna hos patienter som får 12 mg eller högre doser och hos patienter som utvecklar kliniska symptom som tyder på leverdysfunktion såsom oförklarligt illamående, anorexi/apititlöshet eller trötthet.

Behandling med tizanidin bör avbrytas om serumhalterna av SGPT (serumglutamin-pyrodruvtransaminas) och/eller SGOT (serumglutamin-oxaloättiksytratransaminas) kontinuerligt är tre gånger över det övre referensvärdet. Tizanidin bör avbrytas hos patienter med symptom som är förenliga med hepatit eller gulsot.

#### Kardiovaskulära, lever- eller njursjukdomar

Försiktighet krävs hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, kranskärslsjukdom eller njur- eller leversjukdom. Regelbunden klinisk laboratorie- och EKG-övervakning rekommenderas under behandling med tizanidin.

#### Nedsatt njurfunktion

Tizanidin ska användas med försiktighet hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance <25 ml/min), eftersom clearance minskar med mer än 50%. Hos dessa patienter bör de individuella doserna reduceras under titrering. Om högre doser krävs bör individuella doser ökas snarare än doseringsfrekvensen. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på uppkomst eller ökning av svårighetsgraden av de vanliga biverkningarna (muntorrhet, sömnlighet, asteni och yrsel) som indikatorer på potentiell överdosering (se avsnitt 4.2).

#### Behandling med lugnande medel

Tizanidin kan verka lugnande, vilket kan störa daglig aktivitet. I multipeldos studier nådde prevalensen av patienter med sedativ sin topp efter första veckans titrering och förblev sedan stabil under hela underhållsfasen av studien.

#### Hallucinationer/Psykotisk-liknande symptom

Användning av tizanidin har förknippats med hallucinationer. Synhallucinationer eller vanföreställningar har rapporterats hos 5 av 170 patienter (3%) i två nordamerikanska kontrollerade kliniska studier. De flesta av patienterna var medvetna om att händelserna var överkliga. En patient utvecklade psykos i samband med hallucinationerna. En patient av dessa 5 fortsatte att ha problem i minst 2 veckor efter avslutad behandling med tizanidin. För patienter som utvecklar hallucinationer bör det övervägas att avbryta behandlingen.

#### Överkänslighetsreaktioner

Tizanidin kan orsaka anafylaxi. Andra symptom som andningssvårigheter, urtikaria och angioödem i svalg och tunga har rapporterats. Patienterna ska uppmärksammas om tecken och symptom på allvarliga

reaktioner och instrueras att avbryta behandlingen med tizanidin och omedelbart söka läkarvård om de uppstår.

#### Tizanidin innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Tizanidin innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: Fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sackaros-isomaltasbrist.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### CYP1A2-hämmare

Samtidig användning av tizanidin och potenta CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin eller ciprofloxacin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Fluvoxamin och ciprofloxacin ökar exponeringen för tizanidin med i genomsnitt 10 till 33 gånger respektive. Tizanidins hypotensiva och lugnande effekter kan öka markant. Samtidig användning av tizanidin och andra CYP1A2-hämmare kan leda till en markant ökning av tizanidin i serum (se avsnitt 4.4 och 5.2). Samtidig användning av tizanidin och andra CYP1A2-hämmare såsom vissa antiarytmika (amiodaron, mexiletin, propafenon och verapamil), cimetidin, famotidin, vissa fluorokinoloner (enoxacin, pefloxacin, norfloxacin, cyklopidin och cyklopidin) måste därför undvikas.

Om samtidig användning är kliniskt nödvändig ska patienterna övervakas noggrant. Om biverkningar som hypotoni, bradykardi eller överdriven dåsighet uppstår, bör tizanidin dosen minskas eller behandlingen avbrytas.

#### Orala preventivmedel

Kombinerade hormonella preventivmedel ökar måttligt tizanidin nivåerna och kan leda till fler biverkningar. Om samtidig användning är kliniskt nödvändig och om biverkningar som hypotoni, bradykardi eller överdriven dåsighet uppstår, bör tizanidin behandlingen reduceras eller avbrytas.

#### CYP1A2 inducerare

I motsats till CYP1A2-hämmare kan CYP1A2-inducerare leda till lägre koncentration av tizanidin i serum.

#### Rifampicin

Rifampicin verkar endast vara en svag till måttlig inducerare av CYP1A2. Den kliniska relevansen är oklar. En liten ökning av dosen kan behövas om rifampicin ges till dem som redan tar tizanidin.

#### Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Samtidig användning av mer än ett läkemedel som förlänger QT-intervallet ökar risken för *torsade de pointes*. Därför rekommenderas försiktighet när tizanidin används samtidigt.

#### Antihypertensiva läkemedel

Eftersom tizanidin kan inducera hypotoni kan effekten av anti-hypertensiva produkter, inklusive diuretiska, förstärkas vid samtidig användning och försiktighet bör därför iaktas hos patienter som får blodtryckssänkande produkter. Försiktighet bör också iaktas när tizanidin används samtidigt med  $\beta$ -adrenoceptorblockerande substanser eller digoxin eftersom kombinationen kan förstärka hypotoni eller bradykardi (se avsnitt 4.4)

#### Andra CNS-dämpande medel

Den sedativa effekten av tizanidin kan förstärkas när tizanidin används samtidigt med CNS-depressiva medel (t.ex. bensodiazepiner, opioider, tricykliska antidepressiva medel). Patienter som samtidigt använder ett annat CNS-dämpande medel bör övervakas avseende symtom på överdriven sedering.

#### Alkohol

Vid intag av alkohol efter en dos av tizanidin ökar den totala mängden läkemedel i blodomloppet. Detta är associerat med en ökning av förekomsten av biverkningar vid alkoholintag. Tizanidin kan förstärka alkoholens hämmande effekt på det centrala nervsystemet.

#### Rökning

Rökning minskar plasmanivåerna av tizanidin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Säkerheten för användning av tizanidin under graviditet har inte fastställts. Tizanidin bör därför inte användas under graviditet om inte nytta tydligt överväger risken.

#### Amning

Säkerheten för användning av tizanidin hos ammande mödrar är inte känd. Tizanidin och/eller dess metaboliter har hittats i mjölk från gnagare (se avsnitt 5.3). Tizanidin bör därför inte användas av ammande mödrar om inte nytta klart överväger risken.

#### Fertilitet

Reproduktionsstudier på råttor och kaniner tyder på att tizanidin inte har embryotoxisk eller teratogen potential, men vid toxiska maternella doser på 10-100 mg/kg per dag kan tizanidin hämma fosterutvecklingen på grund av dess farmakodynamiska effekter.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tizanidine har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever dåsig het eller yrsel bör avrådas från aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet.

### **4.8 Biverkningar**

#### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Många biverkningar är dosrelaterade som visar sig i att frekvensen minskar vid långsam titrering.

Vid låga doser såsom de som rekommenderas för lindring av smärtsamma muskelspasmer, har sömnhet, trötthet, yrsel, muntorrhet, sänkt blodtryck, illamående, gastrointestinala störningar och ökade leverenzymers rapporteras, vanligtvis som milda och övergående biverkningar.

Vid högre doser som rekommenderas för behandling av spasticitet är de biverkningar som rapporteras vid låga doser mer frekventa och tydligare, men sällan så allvarliga att behandlingen behövs avbrytas.

#### b. Lista över biverkningar

Sammanfattningstabell över frekvensen av biverkningar som har rapporteras i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Infektioner Rhinit Faryngit
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner inclusive anafylaxi,

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				angioödem och urtikaria <sup>(1)</sup>
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnstörningar, sömnlöshet			Förrirring <sup>(1)</sup> Nervositet Hallucinationer <sup>(1)</sup>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Sömnighet Dåsighet Yrsel Trötthet		Huvudvärk Ataxi Dyskinesi Dysartri Synkope <sup>(1)</sup> Vertigo <sup>(1)</sup>
<i>Ögon</i>				Ackommodationstörning Dimsyn <sup>(1)</sup>
<i>Hjärtat</i>		Bradycardi Takykardi		QT-förlängning <sup>(1)</sup>
<i>Blodkärl</i>		Hypotoni <sup>(2)</sup>		
<i>Magtarmkanalen</i>	Muntorrhet <sup>(2)</sup> Gastrointestinala störningar <sup>(2)</sup>	Illamående <sup>(2)</sup>		Kräkningar Buksmärtor Förstoppning
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit <sup>(1)</sup> Leversvikt <sup>(1)</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				Pruritus <sup>(1)</sup> Hudutslag <sup>(1)</sup> Dermatit <sup>(1)</sup>
<i>Muskuloskeletala system och bindväv</i>	Muskelsvaghet			
<i>Njurar och urinvägar</i>				Pollakiuri Urinvägsinfektion
<i>Almenna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>				Anorexi Asteni <sup>(1)</sup> Abstinenssyndrom <sup>(1)</sup> Influensaliknande sjukdom
<i>Undersökningar</i>		Blodtryckssänkning	Leverenzymerna ökade	
<p><sup>(1)</sup> Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.  <sup>(2)</sup> Med långsam uppåtriktad titrering av tizanidine dosen är dessa effekter vanligtvis inte tillräckligt allvarliga för att behöva avbryta behandlingen.</p>				

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Hallucinationer

Hallucinationerna är tidsbegränsade och upphör utan behandling, de är utan tecken på psykos, och förekommer enbart hos patienter som samtidigt tagit potentiellt hallucinogena substanser, t.ex. antidepressiva medel.

#### Abstinenssyndrom

När tizanidin har använts länge och/eller i höga doser och/eller samtidigt med antihypertensiva läkemedel har rebound-hypertoni och takykardi konstaterats efter abrupt utsättning av tizanidin. I extrema fall kan rebound-hypertoni orsaka cerebrovaskulär störning (se avsnitten 4.4 och 4.5).

### d. Pediatrik population

Rapporter om spontana biverkningar jämfördes i en databas för kliniska biverkningar för barn ( $\leq 16$  år;  $n = 99$ ) och vuxna ( $> 16$  år;  $n = 1\,153$ ). Den övergripande säkerheten vid tizanidin användning i den



pediatriska gruppen verkade bra; dock skilde sig biverkningsprofilen från den hos vuxna. De vanligaste biverkningsklasserna hos barn var psykiatriska störningar (52,5 %) följt av störningar i nervsystemet (29,3 %) och gastrointestinala störningar (16,2 %), medan de vanligaste biverkningsklasserna hos vuxna var störningar i nervsystemet (42,4 %), allmänna symtom och symtom vid administreringsstället (28,6 %) och gastrointestinala störningar (21,3 %). Allvarliga biverkningar var betydligt mindre frekventa hos barn än hos vuxna (19,2 % mot 45,9 %).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55 FI-00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet är begränsad. I ett fall, där en vuxen patient fick i sig 400 mg tizanidin, var återhämtningen utan komplikationer.

#### Symtom

Illamående, kräkningar, hypotoni, bradykardi, QT-förlängning, yrsel, mios, andningssvårigheter, koma, rastlöshet och sömnhet kan förekomma.

#### Behandling

Allmänna stödåtgärder är indicerade och rekommendationen är att försöka avlägsna substansen från mag-tarmkanalen med hjälp av magsköljning eller genom att upprepade gånger ge höga doser medicinskt kol. Patienten bör vara väl hydrerad eftersom forcerad diures antas påskynda elimineringen av Tizagelan. Ytterligare behandling bör vara symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel, centralt verkande, ATC-kod: M03BX02

Den exakta verkningsmekanismen för tizanidin är inte ännu helt känd. Tizanidins farmakodynamiska effekter är troligen främst kopplade till dess  $\alpha_2$ -adrenerga agonist egenskaper, men imidazol receptorbindningen kan även spela roll. Tizanidin verkar huvudsakligen i ryggmärgen, genom att minska frisättningen av de exciteriska aminosyrorna glutamat och aspartat från pre-synaptiska terminalen av spinala interneuroner. Det finns vissa tecken på postsynaptisk verkan på exciteriska aminosyrareceptorer.

Hos människor minskar tizanidin patologiskt ökad muskeltonus, inklusive minskar det motståndet mot passiva rörelser och lindrar smärtsamma spasmer och klonus.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Tizanidin absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximal plasmakoncentration uppnås ca 1 timme efter att läkemedlet administrerats. Tablettens genomsnittliga absoluta biotillgänglighet är ca 34 %, vilket beror på en omfattande förstapassagemetabolism. Den genomsnittliga maximala koncentrationen ( $C_{max}$ ) för tizanidin är 12,3 ng/ml efter en 4 mg enkeldos och 15,6 ng/ml efter en upprepad 4 mg dos av tizanidin.

Samtidigt intag av mat har ingen väsentlig inverkan på den farmakokinetiska profilen för tizanidin (4 mg tablett). När tablett ges med mat ökar C<sub>max</sub> med en tredjedel, men detta har ingen betydande effekt på absorptionsgraden (AUC). Ökningen av C<sub>max</sub> anses inte vara kliniskt relevant.

#### Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (V<sub>ss</sub>) 2,6 l/kg. Bindningsgraden till plasmaproteiner är 30 %. Tizanidin har linjär farmakokinetik i dosintervallet 1-20 mg.

#### Biotransformation

Det har påvisats att läkemedlet metaboliseras snabbt och i stor omfattning (ca 95 %) i levern. Tizanidin metaboliseras i huvudsak av CYP1A2 in vitro. Metaboliterna verkar vara inaktiva.

#### Eliminering

Tizanidin elimineras från plasma med halveringstid på 2–4 timmar. Metaboliterna utsöndras i huvudsak via njurarna (ca 70 % av dosen). Endast mycket små mängder av aktiva substansen (ca 4,5 %) utsöndras i oförändrad form via urinen.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance 25 ml/min) visade sig maximala medelplasmanivåer vara två gånger högre än hos friska frivilliga. Terminala halveringstiden förlängdes också till cirka 14 timmar, vilket resulterade i en signifikant (i genomsnitt cirka 6-faldig) ökning av biotillgängligheten (AUC).

##### *Hepatic impairment*

Inga särskilda studier har utförts på patienter i denna grupp. Eftersom tizanidin i stor utsträckning metaboliseras av CYP1A2-enzymerna i levern kan en försämring av leverfunktionen öka den systemiska exponeringen för läkemedlet. Användning av Tizagelan hos patienter med svår leversvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Hur nedsatt leverfunktion påverkar tizanidins farmakokinetik har inte utvärderats. Eftersom tizanidin mestadels metaboliseras i levern förväntas nedsatt leverfunktion ha signifikant effekt på farmakokinetiken hos tizanidin.

##### *Pediatrisk population*

Tizanidin har inte utvärderats i den pediatrika populationen.

##### *Äldre (över 65 år)*

Ingen specifik farmakokinetisk studie har genomförts för att undersöka ålderseffekter. Vid jämförelse av studier som har farmakokinetiska data med administrering av 6 mg engångsdos av tizanidin visade det sig att yngre försökspersoner rensade ut läkemedlet 4 gånger snabbare än äldre försökspersoner.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Data från konventionella pre-kliniska studier; toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet) visar inga särskilda risker för människor.

Tizanidin passerar över i mjölken hos ammande råttor med koncentrationsförhållande mellan mjölk och blod på 1,8:1.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Stärkelse förgelatinerad (majs)  
Macrogol 4000  
Stearinsyra  
Sackaros  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC/PVC-aluminiumblister med 10, 30, 60, 90, 100 eller 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1,  
8502 Lannach,  
Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2 mg: 37860

4 mg: 37861

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.05.2022

Datum för den senaste förnyelsen: -

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.05.2023