

# VALMISTEYHTEEN VETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tizanidin Orion 2 mg tabletit

Tizanidin Orion 4 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2 mg: yksi tabletti sisältää 2 mg titsanidiinia (titsanidiinihydrokloridina)

4 mg: yksi tabletti sisältää 4 mg titsanidiinia (titsanidiinihydrokloridina)

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

2 mg: yksi tabletti sisältää laktoosia 47,21 mg

4 mg: yksi tabletti sisältää laktoosia 94,42 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

2 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on toisella puolella koodi R179 ja toisella puolella jakourre.

4 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on toisella puolella koodi R180 ja toisella puolella ristiurra.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kivuliaat lihasspasmit

- joihin liittyy selkärangan staattisia ja toiminnallisia häiriöitä (servikaali- ja lumbaalisyndroomat)
- leikkauksen jälkeen, esim. kaularangan välilevytyräleikkaus tai lonkan tulehdukselliseen sairauteen liittyvä leikkaus

Spastisuus, joka johtuu neurologisista häiriöistä

- kuten multippeliskleroosista, kroonisista selkäydinsairauksista, selkäytimen degeneratiivisista sairauksista, aivohalvauksesta ja CP-aivovauriosta\*.

\* aikuispotilailla, joilla on lapsena todettu CP-aivovaurio.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Titsanidiinilla on kapea terapeuttinen alue ja plasman titsanidiinipitoisuuksissa on suuri potilaiden välinen vaihtelevuus, minkä takia annoksen sovittaminen potilaan tarpeen mukaan on tärkeää.

2 mg:n aloitusannos kolme kertaa päivässä saattaa pienentää haittavaikutusten riskiä. Annoksen lisääminen tulee sovittaa huolellisesti potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

#### *Kivuliaiden lihasspasmien lievittäminen*

Tavallinen annos on 2–4 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Vaikeissa tapauksissa voidaan ottaa 2–4 mg:n ylimääräinen annos illalla päiväaikaisen uneliaisuuden minimoimiseksi.

#### *Neurologisista häiriöistä johtuva spastisuus*

Alkuannos ei saisi ylittää 6 mg:aa vrk:ssa jaettuna kolmeen osa-annokseen. Annosta voidaan suurentaa asteittain 2–4 mg:lla kahdesti viikossa tai viikon välein. Optimaalinen terapeuttinen vaste saadaan yleensä 12–24 mg:n vuorokausiannoksilla, jotka annetaan 3–4 osa-annoksena. Enimmäisannosta 36 mg vuorokaudessa ei pidä ylittää.

#### *Pediatriset potilaat*

Titsanidiinin käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille on vain vähän kokemusta, eikä tätä lääkevalmistetta suositella käytettäväksi tässä ikäryhmässä.

#### *Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Käyttökokemus titsanidiinista iäkkäiden potilaiden hoidossa on vähäinen. Sen vuoksi suositellaan lääkityksen aloittamista pienimmällä annoksella ja annoksen suurentamista pienin lisäyksin titsanidiinin siedettävyyden ja tehon mukaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min) sairastavien hoito aloitetaan annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen suurentaminen tulee tehdä pienin lisäyksin siedettävyyden ja tehon mukaan. Jos tehoa on parannettava, on suositeltavaa lisätä ensin kerran vuorokaudessa annettavaa annosta ennen antovälin tihentämistä. Näiden potilaiden munuaistoimintaa on seurattava tarpeen mukaan.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt (ks. kohta 4.3). Titsanidiini metaboloituu laajalti maksassa ja tietoa siitä tämän potilasryhmän osalta on vähän (ks. kohta 5.2). Titsanidiinin käytön on ajateltu olevan yhteydessä maksan toimintatutkimuksissa saatuihin poikkeaviin mutta käytön lopettamisen jälkeen palautuviin arvoihin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Titsanidiinia täytyy käyttää varoen potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Lääkitys on aloitettava pienimmällä annoksella. Sen jälkeen annostusta lisätään varovasti ja potilaan sietokyvyn mukaan.

#### *Lääkityksen keskeyttäminen*

Jos titsanidiininhoito on lopetettava, annosta täytyy pienentää vähitellen, erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia pitempiä aikoja rebound-hypertonian ja takykardian riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Voimakkaasti huonontunut maksan toiminta, aminotransferaasin nousu jatkuvasti kolminkertaiseksi normaaliarvon ylärajaan verrattuna (ks. kohta 5.2).

Titsanidiinin ja voimakkaiden CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vaikeiden haittavaikutusten, mukaan lukien voimakkaan hypotension, vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa titsanidiinia QT(c)-välin pidentymistä aiheuttavien

lääkkeiden kanssa.

#### *CYP-estäjät*

Titsanidiinin samanaikaista käyttöä kohtalaisten CYP1A2-estäjien kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa titsanidiinia samanaikaisesti CYP1A2-estäjien kanssa. Titsanidiinin yhteiskäyttö fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### *Hypotensio*

Hypotensiota voi esiintyä titsanidiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8) sekä yhteisvaikutuksena CYP1A2-estäjien ja/tai verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Voimakkaita hypotension ilmenemismuotoja, kuten tajunnan menetystä ja verenkiertokollapsia, on todettu.

#### *Lääkityksen keskeyttämisestä johtuva oireyhtymä*

Kun titsanidiinia on käytetty pitkään, ja/tai suuria päivittäisiä annoksia, ja/tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa, on äkillisen titsanidiini-hoidon keskeyttämisen jälkeen todettu rebound-hypertensiota ja takykardiaa (ks. kohta 4.5). Ääritapauksissa rebound-hypertensio voi aiheuttaa aivoverenkierron häiriön. Titsanidiinihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, vaan lopettamisen tulisi tapahtua asteittain (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Titsanidiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksan toimintahäiriöitä, mutta harvoin alle 12 mg:n annoksilla. Maksan toimintakokeita on seurattava kuukausittain hoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana kaikilta niiltä potilailta, jotka saavat vähintään 12 mg:n annoksen sekä niiltä, joille kehittyä maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, anoreksiaa tai väsymystä. Tizanidin Orion -hoito on lopetettava, jos seerumin ALAT (alaniiniaminotransferaasi) - ja/tai ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat jatkuvasti kolme kertaa suurempia kuin viitealueen yläraja.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 25 ml/min), titsanidiinin systeeminen altistus voi kohota jopa kuusinkertaiseksi verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta. Sen vuoksi suositellaan hoidon aloittamista 2 mg:lla kerran vuorokaudessa. Annosta nostetaan asteittain siedettävyyden ja tehon mukaan. Jos titsanidiinin tehoa halutaan parantaa, on suositeltavaa ensin nostaa päivittäistä kerta-annosta ennen päivittäisten lääkkeenottokertojen lisäämistä.

#### *Yliherkkyysoireet*

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaksiaa, angioedeemaa, dermatiittia, ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa ja punoitusta on raportoitu titsanidiinin käytön yhteydessä. Potilaan huolellista tarkkailua suositellaan ensimmäisen annoksen annostelun jälkeen. Jos havaitaan anafylaksiaa tai angioedeemaa, johon liittyy anafylaktinen shokki tai hengitysvaikeus, Tizanidin Orion -hoito on lopetettava ja aloitettava asianmukainen hoito.

#### *Apuaineet*

Tizanidin Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

CYP1A2:n toimintaa estävien lääkkeiden samanaikainen anto voi nostaa titsanidiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 5.2). Titsanidiinin kohonnut pitoisuus plasmassa voi aiheuttaa yliannostuksen oireita, kuten QT(c):n pidentymistä (ks. myös kohta 4.9). CYP1A2:n toimintaa lisäävien lääkkeiden samanaikainen anto voi pienentää titsanidiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 5.2). Pienemmät titsanidiinin pitoisuudet plasmassa voivat alentaa Tizanidin Orion -tablettien terapeuttista vaikutusta.

#### Yhteisvaikutuksia, jotka aiheuttavat vasta-aiheen

Titsanidiinin yhtäaikaisten käyttö fluvoksamiinin tai siprofloksasiinin, jotka ovat CYP450 1A2-estäjiä ihmisellä, kanssa on vasta-aiheista. Yhtäaikaisten käytössä fluvoksamiini nosti titsanidiinin AUC-arvoa 33-kertaisesti ja siprofloksasiini 10-kertaisesti (ks. kohta 4.3). Kliinisesti merkitsevää, pidentynyttä verenpainetta laskua voi esiintyä, mikä voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta ja alentunutta psykomotorista suorituskykyä mukaan lukien kooman (ks. kohta 4.4).

#### Yhteisvaikutusten takia yhteiskäyttöä ei suositella

Titsanidiinin yhtäaikaista käyttöä muiden CYP1A2-estäjien, kuten eräiden rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, meksiletiini, propafenoni), simetidiinin, eräiden fluorokinolonien (enoksasiini, pefloksasiini, norfloksasiini), rofekoksibin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja tiklopidiinin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Titsanidiinin samanaikainen käyttö (suurina annoksina) muiden QT(c)-aikaa pidentävien lääkeaineiden (esim. sisapridi, amitriptyliini ja atsitromysiini) kanssa ei ole suositeltavaa.

#### Yhteisvaikutukset, jotka on otettava huomioon

##### Verenpainetta alentavat lääkevalmisteet

Jos titsanidiinia käytetään samanaikaisesti verenpainelääkkeiden, myös diureettien, kanssa, se saattaa toisinaan aiheuttaa hypotoniaa (ks. kohta 4.4) ja bradykardiaa. Kun titsanidiinia on annettu yhtä aikaa verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa, on titsanidiinihoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen joillakin potilailla todettu rebound-hypertoniaa ja takykardiaa. Ääritapauksissa rebound-hypertonia voi aiheuttaa aivoverenkierron häiriön (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### Rifampisiini

Titsanidiinin samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa aiheuttaa 50 %:n laskun titsanidiinin pitoisuuksissa. Sen vuoksi titsanidiinin terapeuttinen vaikutus saattaa pienentyä rifampisiinihoidon aikana, millä saattaa olla kliinistä merkitystä joillekin potilaille. Pitkää yhtäaikaista hoitoa titsanidiinilla ja rifampisiinilla pitää välttää tai Tizanidin Orion -tablettien annos täytyy määrittää (lisätä) huolellisesti.

##### Tupakointi

Titsanidiinin antaminen tupakoiville miehille (yli 10 savuketta päivässä) aiheutti noin 30 %:n alenemisen titsanidiinin systeemisessä altistuksessa. Pitkäaikainen Tizanidin Orion -hoito tupakoiville miehille voi vaatia tavanomaisia annoksia suuremmat annokset.

##### Alkoholi

Titsanidiinihoidon aikana alkoholin käyttöä pitää rajoittaa tai välttää, koska alkoholi voi lisätä haittavaikutusten riskiä (esim. sedaatiivista vaikutusta tai hypotoniaa). Alkoholi voi tehostaa titsanidiinin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

##### Muut mahdolliset yhteisvaikutukset

Sedatiivit tai keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet (esim. bentsodiatsepiinit, baklofeeni) tai muut lääkkeet, kuten antihistamiinit, saattavat myös voimistaa titsanidiinin rauhoittavaa vaikutusta.

Titsanidiinin käyttö ei ole suositeltavaa muiden alfa-2 adrenergisten agonistien (kuten klonidiinin) kanssa niiden potentiaalisen additiivisen verenpainetta alentavan vaikutuksen takia.

## **4.6 Hedeelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Yhteenvedo riskistä*

On vain vähän kokemusta titsanidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Titsanidiinia ei siksi pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hyödyt selvästi ylitä riskejä (ks. kohta 5.3).

#### *Eläinkokeet*

Reproduktiotutkimuksia suoritettiin rotilla ja kaniineilla, eikä niissä saatu todisteita

teratogeenisuudesta. Naarasrotilla annokset 10 mg ja 30 mg/kg/vrk lisäsivät tiineyden kestoa. Prenataalinen ja postnataalinen poikaskato lisääntyi ja kasvun hidastumista esiintyi. Näillä annoksilla emoilla oli lihasrelaksaation ja sedaation oireita. Kehon pinta-alaan perustuen annokset olivat 2,2- ja 6,7-kertaiset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen 0,72 mg/kg/vrk nähden.

### Imetys

#### *Yhteenvedo riskistä*

Vain pieniä määriä titsanidiinia erittyy eläinten maitoon. Koska ihmisiä koskevia tietoja on vain vähän, naisten ei pidä käyttää titsanidiinia rintaruokinnan aikana.

### Raskaustestit

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan raskaustestiä ennen titsanidiinihoidon aloittamista.

### Ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että suoritettavat eläinkokeet ovat osoittaneet titsanidiinin olevan haitallinen kehittyvälle sikiölle. Seksuaalisesti aktiivisille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä (menetelmiä, joilla raskauden todennäköisyys on alle 1 %) titsanidiinihoidon aikana ja vähintään yhden vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja titsanidiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

### *Eläinkokeet*

Urosrotilla ei todettu fertiiliteetin heikkenemistä annoksella 10 mg/kg/vrk eikä naarasrotilla annoksella 3 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3). Fertiiliteetti aleni urosrotilla annoksella 30 mg/kg/vrk ja naarasrotilla annoksella 10 mg/kg/vrk. Kehon pinta-alaan perustuen annokset olivat 6,7- ja 2,2-kertaiset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen 0,72 mg/kg/vrk nähden. Näillä annoksilla todettiin vaikutuksia emojen käyttäytymiseen ja kliinisiä oireita, kuten huomattavaa sedaatiota, painon laskua ja ataksiaa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Potilaiden, joilla ilmenee uneliaisuutta, huimausta tai merkkejä tai oireita hypotoniasta, on pidättäydyttävä erityistä valppautta vaativista toiminnoista esim. ajoneuvojen ajamisesta tai koneiden parissa työskentelemisestä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneista raporteista ilmenneet haittavaikutukset (taulukko 1) on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyysluokkien alle esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät haittavaikutukset ensin mainittuna, seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti: 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 ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan vakavimmasta vähiten vakavaan.

Taulukko 1

<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Unettomuus, unihäiriöt
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Uneliaisuus, keskushermostoperäinen huimaus
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Hypotensio
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Maha-suolikanavan häiriöt, suun kuivuminen

Yleinen	Pahoinvointi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Lihasjeikkous
<b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Väsytys
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	Verenpaineen lasku, transaminaasiarvojen nousu

Pienillä annoksilla, kuten niillä, joita suositellaan kivuliaiden lihasspasmien lievitykseen, on raportoitu uneliaisuutta, uupumusta, huimausta, suun kuivumista, verenpaineen laskua, pahoinvointia, maha-suolikanavan häiriötä ja transaminaasiarvojen nousua. Nämä haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Spastisuuden hoitoon suositelluilla suuremmilla annoksilla esiintyi samoja haittavaikutuksia, joita raportoitiin pienillä annoksilla, mutta niitä esiintyi useammin ja ne olivat voimakkaampia. Ne olivat kuitenkin harvoin niin vakavia, että olisivat vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä: QT(c)-välin pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia, hypotensio, bradykardia, lihasjeikkous, unettomuus, unihäiriöt, hallusinaatiot ja akuutti hepatiitti.

### Spontaanisti raportoidut ja kirjallisuudessa kuvatut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

Titsanidiinista on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia myyntiluvan myöntämisen jälkeen spontaanii-ilmoituksista ja kirjallisuudesta. Koska näitä haittavaikutuksia on ilmoitettu vapaaehtoisesti määrittelemätöntä kokoa olevasta populaatiosta ja niihin liittyy sekoittavia tekijöitä, ei ole mahdollista luotettavasti arvioida niiden yleisyyttä (mikä sen vuoksi on esitetty termillä ”tuntematon”). Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Taulukko 2 Alla luetteloituja haittavaikutuksia havaittiin titsanidiinin myyntiluvan myöntämisen jälkeen, ja ne perustuvat spontaaneihin raportteihin ja kirjallisuuteen

<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia, angioedeema, urtikaria
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Hallusinaatiot, sekavuustila
<b>Hermosto</b>	Perifeerinen huimaus, dysartria
<b>Verisuonisto</b>	Pyörtyminen
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu, oksentelu
<b>Maksa ja sappi</b>	Hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Kutina, ihottuma, punoitus, dermatiitti
<b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia, lääkityksen keskeyttämisestä johtuva oireyhtymä

#### *Lääkityksen keskeyttämisestä johtuva oireyhtymä*

Hoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä on raportoitu rebound-hypertensiota ja takykardiaa. Ääritapauksissa rebound-hypertensio saattaa aiheuttaa aivoverenkierron häiriön (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

Kliininen kokemus on vähäistä. Kun aikuinen potilas nieli eräässä tapauksessa 400 mg titsanidiinia, hän toipui yliannostuksesta ilman seuraamuksia.

*Oireet:* Pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, QT(c):n pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia, heitehuimaus, uneliaisuus, mioosi, levottomuus, hengitysvaikeudet, kooma.

*Hoito:* Yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat aiheellisia, ja vielä imeytymätön lääkeaine on pyrittävä poistamaan ruoansulatuselimistöstä suurilla annoksilla lääkehiiltä. Tehostetun diureesin otaksutaan nopeuttavan titsanidiinin eliminaatiota. Jatkohoidon tulisi olla oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, muut keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet. ATC-koodi: M03BX02

#### Vaikutusmekanismi

Titsanidiini on sentraalisesti vaikuttava luurankolihasrelaksantti. Sen pääasiallinen vaikutuskohta sijaitsee selkäytimessä, missä se tutkimusten mukaan, presynaptisia alfa2-reseptoreita stimuloimalla, estää N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptoreita stimuloivien kiihottavien aminohappojen vapautumisen. Näin estyy liiallista lihastonusta aiheuttavien polysynaptisten signaalien transmissio spinaalisella interneuronitasolla ja lihastonus vähenee.

Lihaksia relaksoivien ominaisuuksiensa lisäksi titsanidiinilla on kohtalainen sentraalinen analgeettinen vaikutus.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Titsanidiini on tehokas sekä äkillisissä kivuliaissa lihasspasmeissa että spinaalista ja serebraalista alkuperää olevassa kroonisessa spastisuudessa. Se vähentää vastusta passiivisille liikkeille, lievittää spasmeja ja klonusta sekä voi lisätä tahdonalaista voimaa.

Antispastinen vaikutus (mitattuna Ashworthin asteikolla ja pendulum-testillä) ja titsanidiinin haittavaikutukset (sydämen syke ja verenpaine) riippuvat plasman titsanidiinipitoisuuksista.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Titsanidiini imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua annon jälkeen. Tabletin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 34 % (vaihtelukerroin 38 %), mikä johtuu laajasta ensikierron aineenvaihdunnasta. Titsanidiinin keskihuippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) on 12,3 ng/ml (vaihtelukerroin 10 %) 4 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 15,6 ng/ml (vaihtelukerroin 13 %) toistetun 4 mg:n annoksen jälkeen.

Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta titsanidiinin farmakokineettiseen profiiliin (4 mg:n tabletilla). Vaikka  $C_{max}$  on noin 1/3 suurempi, kun tabletti annetaan ruoan kanssa, sillä ei liene kliinistä merkitystä eikä se vaikuta merkittävästi imeytymiseen (AUC).

#### Jakautuminen

Keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (VSS) iv-annon jälkeen on 2,6 l/kg (vaihtelukerroin 21 %). Vain noin 30 % titsanidiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Titsanidiini metaboloituu maksassa nopeasti ja laajalti (noin 95 %). Titsanidiini metaboloituu *in vitro* pääasiassa sytokromi P450 1A2:n välityksellä. Metaboliitit eivät ole aktiivisia.

### Eliminaatio

Titsanidiini eliminoituu systeemisestä kierrosta ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 2–4 tuntia. Titsanidiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta metaboliitteina (noin 70 % annoksesta). Muuttumatonta lääkeainetta erittyy munuaisten kautta vain noin 4,5 %.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Titsanidiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka annoksilla 4–20 mg.

### Erityiset potilasryhmät

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 25 ml/min), keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla, ja lopullinen puoliintumisaika pidentyi noin 14 tuntiin, mikä johti paljon suurempiin (keskimäärin noin 6-kertaisiin) AUC-arvoihin (ks. kohta 4.4).

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tällä potilasryhmällä ei ole suoritettu erityisiä tutkimuksia. Koska titsanidiini metaboloituu laajalti maksassa CYP1A2-entsyymien vaikutuksesta, maksan toiminnan heikentyminen voi lisätä sen systeemistä altistusta. Titsanidiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

### Läkkäät (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Farmakokineettinen tieto tästä potilasryhmästä on vähäinen.

### Sukupuolen vaikutukset

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta titsanidiinin farmakokinetiikkaan.

### Etnisen taustan vaikutukset

Etnisen taustan ja rodun vaikutusta titsanidiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Kerta-annosten akuutti toksisuus

Titsanidiinin akuutti toksisuus on vähäinen. Yliannostuksen merkkejä nähtiin kerta-annoksilla ja ne liittyivät lääkeaineen farmakologiseen vaikutukseen.

### Toistettujen annosten toksisuus

Rotilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä peroraalisessa toksisuuskokeessa annettiin ravinnossa keskimäärin 1,7; 8 ja 40 mg/kg/vrk päiväannoksia. Tärkeimmät löydökset liittyivät keskushermoston stimulaatioon (esimerkiksi motorinen kiihtyminen, aggressiivisuus, vapina ja kouristukset) ja ne esiintyivät lähinnä vain suurimmilla annoksilla.

Koirilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annettiin 0,3, 1 ja 3 mg/kg/vrk kapseleissa ja 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annoksia, jotka olivat 0,15, 0,45 ja 1,5 mg/kg/vrk. Elektrokardiogrammin (EKG) muutokset ja keskushermostovaikutukset, joita havaittiin, kun vuorokausiannokset olivat 1 mg/kg tai enemmän, liittyivät lääkkeen korostuneisiin farmakologisiin vaikutuksiin. Vuorokausiannoksilla 1 mg/kg tai enemmän havaittuun seerumin ALAT-arvon ohimenevään suurenemiseen ei liittynyt histopatologisia löydöksiä, mutta tämä viittaa siihen, että maksa on potentiaalinen kohde-elin.



### Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Erlaiset *in vitro* ja *in vivo* -analyysit eivät antaneet näyttöä titaanidiinin mahdollisesta mutageenisuudesta.

Karsinogeenisuudesta ei tullut esiin näyttöä hiirillä ja rotilla, kun rotille annettiin titaanidiinia ravinnossa enintään 9 mg/kg/vrk ja hiirille enintään 16 mg/kg/vrk.

### Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisuutta ei ollut rotilla annoksella 3 mg/kg/vrk ja kaniineilla annoksella 30 mg/kg/vrk. Annokset 10 mg ja 30 mg/kg/vrk lisäsivät tiineyden kestoa naarasrotilla. Prenataalista ja postnataalista poikaskatoa havaittiin ja kehityksen hidastumista esiintyi. Näillä annoksilla emoilla oli merkittäviä lihasrelaksaation ja sedaation oireita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosi  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Steariinihappo

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus.  
Läpipainopakkauksessa on 15, 20, 30, 100 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2 mg: 24829

4 mg: 24830

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.11.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tizanidin Orion 2 mg tabletter

Tizanidin Orion 4 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 mg: en tablett innehåller 2 mg tizanidin (i form av tizanidinhydroklorid)

4 mg: en tablett innehåller 4 mg tizanidin (i form av tizanidinhydroklorid)

#### Hjälpämne med känd effekt

2 mg: en tablett innehåller laktos 47,21 mg

4 mg: en tablett innehåller laktos 94,42 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

2 mg: Vit eller benvit, oval, plan, avfasad tablett med märkningen ”R179” på ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

4 mg: Vit eller benvit, oval, plan, avfasad tablett med märkningen ”R180” på ena sidan och korsskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Smärtsamma muskelspasmer

- som är förenade med statiska och funktionella störningar i ryggraden (cervikalt syndrom och lumbalsyndrom)
- efter operation, t.ex. operationer för att åtgärda diskbråck i halsryggen eller inflammatorisk sjukdom i höften.

Spasticitet som beror på neurologiska störningar

- t.ex. multipel skleros, kroniska sjukdomar i ryggmärgen, degenerativa sjukdomar i ryggmärgen, stroke och CP-skada\*.

\* hos vuxna patienter som diagnostiserats med CP-skada som barn.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

#### *Lindring av smärtsamma muskelspasmer*

Den vanliga dosen är 2–4 mg tre gånger dagligen. I svåra fall kan patienten ta en tilläggsdos om 2–4 mg på kvällen för att minimera sömnlighet på dagen.

#### *Spasticitet på grund av neurologiska störningar*

Startdosen bör inte överskrida 6 mg per dygn, fördelat på tre doseringstillfällen. Dosen kan ökas stegvis med 2–4 mg två gånger i veckan eller med en veckas intervall. Optimalt terapeutiskt svar uppnås vanligen med dygnsdoser om 12–24 mg som ges vid 3–4 doseringstillfällen. Den maximala dygnsdosen om 36 mg bör inte överskridas.

#### *Pediatrisk population*

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av tizanidin hos patienter yngre än 18 år, och detta läkemedel rekommenderas inte för denna åldersgrupp.

#### *Äldre patienter (65 år och äldre)*

Erfarenheten om användningen av tizanidin för behandling av äldre patienter är begränsande. Därför rekommenderas det att läkemedelsbehandlingen inleds med den lägsta dosen, som sedan höjs i små steg utgående från tolerabilitet och effekt av tizanidin.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance < 25 ml/min) inleds behandlingen med dosen 2 mg en gång per dygn. Dosökning bör ske i små steg utgående från tolerabilitet och effekt. Om effekten behöver förbättras är rekommendationen att först öka den dagliga engångsdosen innan antalet doseringstillfällen ökas. Njurfunktionen hos dessa patienter ska följas enligt behov.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Tizanidin är kontraindicerat hos patienter med signifikant nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Tizanidin metaboliseras i stor utsträckning i levern och det finns begränsad mängd data om detta beträffande den här patientgruppen (se avsnitt 5.2). Användning av tizanidin har antagits ha samband med avvikande värden som observerats i studier med avseende på leverfunktionen men som återställts efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.4. och 4.8). Tizanidin ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig leversvikt. Medicineringen ska inledas med den lägsta dosen. Därefter höjs dosen försiktigt enligt patientens tolerans.

#### *Avbrytande av läkemedelsbehandlingen*

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

#### Administreringssätt

Oral administrering.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kraftigt försämrad leverfunktion, serumhalterna av alaninaminotransferas kontinuerligt tre gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av tizanidin och kraftiga CYP1A2-hämmare, såsom fluvoxamin eller ciprofloxacin är kontraindicerat, på grund av svåra biverkningar inklusive kraftig hypotension (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas när tizanidin ges samtidigt med läkemedel som förlänger QT(c)-intervallet (se avsnitt 4.5).

##### *CYP-hämmare*

Samtidig användning av tizanidin med måttliga CYP1A2-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.5). Försiktighet bör iaktas när tizanidin ges samtidigt med CYP1A2-hämmare. Samtidig användning av tizanidin och fluvoxamin eller ciprofloxacin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5).

##### *Hypotension*

Hypotension kan förekomma under tizanidinbehandlingen (se avsnitt 4.8) och som en interaktion tillsammans med CYP1A2-hämmare och/eller antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.5). Kraftiga uttrycksformer på hypotension, såsom förlust av medvetande och cirkulationskollaps, har konstaterats.

##### *Utsättningssyndrom*

När tizanidin har använts långvarigt, och/eller i höga dagliga doser, och/eller samtidigt med andra antihypertensiva läkemedel har rebound-hypertension och takykardi (se avsnitt 4.5) observerats vid plötslig utsättning av tizanidinbehandlingen. Vid extremfall kan rebound-hypertension orsaka en hjärncirkulationsstörning. Tizanidinbehandlingen får inte avslutas plötsligt, utan det bör ske stegvis (se avsnitt 4.5 och 4.8).

##### *Leversvikt*

I samband med tizanidinbehandling har funktionsstörningar i levern rapporterats, men sällan med dagliga doser under 12 mg. Leverfunktionstester ska sedan utföras varje månad under de fyra första behandlingsmånaderna för alla patienter som får doser om 12 mg eller högre, samt för dem som utvecklar symtom som tyder på leversvikt, såsom oförklarligt illamående, anorexi eller trötthet. Behandlingen med Tizanidin Orion ska avslutas, om ASAT (alaninaminotransferas)- och/eller ALAT (aspartataminotransferas)-värden i serum kontinuerligt är tre gånger högre än referensintervallets övre gräns.

##### *Patienter med njursvikt*

Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance < 25 ml/min) kan den systemiska exponeringen för tizanidin öka så att den blir upp till sexfaldig jämfört med patienter med normal njurfunktion. Därför är rekommendationen att behandlingen inleds med en startdos om 2 mg en gång dagligen. Dosökning bör ske i små steg utgående från tolerabilitet och effekt. Om effekten behöver förbättras är rekommendationen att först öka den dagliga engångsdosen innan antalet doseringstillfällen ökas.

##### *Överkänslighetsreaktioner*

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, angioödem, dermatit, hudutslag, urtikaria, pruritus och rodnad har rapporterats i samband med användning av tizanidin. Det rekommenderas att patienten hålls under noggrann uppsikt efter administrering av den första dosen. Om anafylaxi eller angioödem förenat med anafylaktisk chock eller andningssvårigheter observeras, ska behandlingen med Tizanidin Orion avbrytas omedelbart och adekvat behandling sättas in.

##### *Hjälpämnen*

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

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

Samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP1A2-enzymets funktion kan höja koncentrationen av tizanidin i plasma (se avsnitt 5.2). Förhöjd koncentration av tizanidin i plasma kan orsaka symtom på överdos, såsom QT(c)-förlängning (se även avsnitt 4.9). Samtidig användning av läkemedel som inducerar CYP1A2-enzymet kan minska koncentrationen av tizanidin i plasma (se avsnitt 5.2). Lägre plasmakoncentrationer av tizanidin kan minska den terapeutiska effekten av

Tizanidin Orion.

#### Interaktioner som orsakar kontraindikationer

Samtidig användning av tizanidin med fluvoxamin eller ciprofloxacin, som är CYP450 1A2-hämmare hos människan, är kontraindicerat. Vid samtidig användning höjde fluvoxamin AUC-värdet för tizanidin 33-faldigt och för ciprofloxacin 10-faldigt (se avsnitt 4.3). Kliniskt signifikant långvarig hypotension kan förekomma, vilket kan leda till sömnhet, svindel och sänkt psykomotorisk prestationsförmåga, inklusive koma (se avsnitt 4.4).

#### Samtidig användning rekommenderas inte p.g.a. konstaterade interaktioner

Samtidig användning av tizanidin med andra CYP1A2-hämmare, såsom vissa antiarytmika (amiodaron, mexiletin, propafenon), cimetidin, vissa fluorokinoloner (enoxacin, pefloxacin, norfloxacin), rofecoxib, orala preventivmedel och tiklopidin, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av tizanidin (i höga doser) med andra läkemedel som förlänger QT(c)-tiden (t.ex. cisaprid, amitriptylin och azitromycin) rekommenderas inte.

#### Interaktioner som ska beaktas

##### Blodtryckssänkande läkemedel

Om tizanidin används samtidigt med blodtryckssänkande läkemedel, inklusive diuretika, kan det ibland orsaka hypotoni (se avsnitt 4.4) och bradykardi. När tizanidin har getts samtidigt med blodtryckssänkande läkemedel, har rebound-hypertoni och takykardi konstaterats hos vissa patienter efter abrupt utsättning av tizanidin. I extremfall kan rebound-hypertoni orsaka en cerebrovasculär störning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

##### Rifampicin

Samtidig användning av tizanidin och rifampicin orsakar en sänkning av tizanidinkoncentrationen med 50 %. Därför kan den terapeutiska effekten av tizanidin minska under rifampicinbehandlingen, vilket kan ha en klinisk betydelse för vissa patienter. En långvarig samtidig behandling ska undvikas eller en noggrann dosbestämning (ökning) av Tizanidin Orion är nödvändig.

##### Rökning

Användning av tizanidin hos rökande män (> 10 cigaretter per dag) orsakar en minskning av den systemiska exponeringen för tizanidin på ca 30 %. Långvarig behandling med Tizanidin Orion hos rökande män kan kräva högre doser än normalt.

##### Alkohol

Under tizanidinbehandlingen ska alkoholkonsumtionen minskas eller undvikas, eftersom alkohol kan öka risken för biverkningar (t.ex. sedativ effekt eller hypotoni). Alkohol kan förstärka den depressiva effekten på det centrala nervsystemet hos tizanidin.

##### Andra möjliga interaktioner

Sedativa eller läkemedel som påverkar centrala nervsystemet (t.ex. bensodiazepiner, baklofen) eller andra läkemedel, såsom antihistaminer kan förstärka den lugnande effekten hos tizanidin.

Samtidig användning av tizanidin och andra alfa-2-adrenerga receptoragonister (såsom klonidin) bör undvikas på grund av deras potentiella additiva blodtryckssänkande effekt.

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

### Graviditet

#### *Sammanfattning av risken*

Det finns begränsad erfarenhet kring användningen av tizanidin hos gravida kvinnor. Tizanidin bör därför inte användas under graviditet om inte nytta klart uppväger riskerna (se avsnitt 5.3).

### *Djurstudier*

Reproduktionsstudier utfördes på råttor och kaniner, och i dem framkom inga bevis på teratogenicitet.

Doser om 10 mg och 30 mg/kg per dygn förlängde dräktighetstiden hos honråttor. Den prenatala och postnatala förlusten av ungar ökade och långsammare tillväxt förekom. Med dessa doser hade honorna symtom på muskelrelaxation och sedation. Baserat på kroppsytan var doserna 2,2-faldiga respektive 6,7-faldiga jämfört med den högsta rekommenderade dosen för människa, som är 0,72 mg/kg per dygn.

### Amning

#### *Sammanfattning av risken*

Bara små mängder tizanidin utsöndras hos djur till mjölken. Eftersom data kring människor är begränsad, ska kvinnor inte använda tizanidin under amning.

### Graviditetstester

För fertila kvinnor rekommenderas graviditetstest innan behandling med tizanidin sätts in.

### Förhindrande av graviditet

Fertila kvinnor bör informeras om att djurstudier har visat att tizanidin har en skadlig inverkan på foster. Sexuellt aktiva fertila kvinnor rekommenderas använda en tillförlitlig preventivmetod (med en sannolikhet för graviditet på under 1 %) under behandlingen med tizanidin och i minst ett dygn efter att behandlingen avslutats.

### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av tizanidin på fertiliteten hos människa.

### *Djurstudier*

Ingen försämring av fertiliteten konstaterades hos hanråttor och honråttor som fick doser om 10 mg/kg respektive 3 mg/kg per dygn (se avsnitt 5.3). Fertiliteten försämrades hos hanråttor, när dosen var 30 mg/kg per dygn, och hos honråttor, när dosen var 10 mg/kg per dygn. Baserat på kroppsytan var doserna 6,7-faldiga respektive 2,2-faldiga jämfört med den högsta rekommenderade dosen för människa, som är 0,72 mg/kg per dygn. Med dessa doser konstaterades effekter på honornas beteende samt kliniska symtom, såsom betydande sedation, viktnedgång och ataxi.

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

Patienter som upplever sömnhet, yrsel eller tecken eller symtom på hypotoni bör avhålla sig från aktiviteter som kräver särskild vaksamhet, t.ex. att framföra fordon och arbete med maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna som har observerats i kliniska prövningar och spontant (tabell 1) presenteras enligt MedDRA:s system för organklassificering. Biverkningarna klassificeras under frekvensgrupper enligt deras frekvens så att de vanligaste biverkningarna nämns först, enligt följande frekvensklassificering: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar med fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Sömlöshet, sömnstörningar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Sömnhet, yrsel av central orsak
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Bradykardi
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Hypotoni
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Störningar i mag-tarmkanalen, muntorrhet
Vanliga	Illamående

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga	Muskelsvaghet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Trötthet
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga	Blodtryckssänkning, ökning av transaminasvärden

Med låga doser såsom de som rekommenderas för lindring av smärtsamma muskelspasmer har sömnhet, utmattnings, yrsel, muntorrhet, blodtrycksfall, illamående, störningar i magtarmkanalen och förhöjda transaminasvärden rapporterats. Dessa biverkningar var vanligtvis lindriga och övergående.

Med högre doser som rekommenderas för behandling av spasticitet förekom samma biverkningar, som rapporterats för låga doser, men de förekom oftare och var kraftigare. De var dock sällan så allvarliga att behandlingen borde avslutas.

Dessutom kan följande biverkningar förekomma: QT(c)-förlängning och *torsade de pointes*, hypotoni, bradykardi, muskelsvaghet, sömnlöshet, sömnstörningar, hallucinationer och akut hepatit.

### **Biverkningar som rapporterats spontant och som beskrivits i litteraturen (ingen känd frekvens)**

Följande biverkningar av tizanidin har rapporterats spontant och i litteraturen efter godkännande för försäljning. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt i en population av odefinierad storlek och är beroende av olika omständigheter är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt bedöma deras frekvens (och därför anges frekvensen som ”ingen känd frekvens”). Biverkningarna presenteras i enlighet med MedDRA:s klassificering av organsystem.

Tabell 2 Nedan listade biverkningar har observerats efter godkännande för försäljning av tizanidin, och de baseras på spontana rapporter och litteraturen (ingen känd frekvens)

<b>Immunsystemet</b>	Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, angioödem, urtikaria
<b>Psykiska störningar</b>	Hallucinationer, konfusion
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel av perifer orsak, dysartri
<b>Blodkärl</b>	Synkope
<b>Ögon</b>	Dimsyn
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärta, kräkningar
<b>Lever och gallvägar</b>	Hepatit, leversvikt
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Pruritus, hudutslag, rodnad, dermatit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Asteni, utsättningssyndrom

#### *Utsättningssyndrom*

Rebound-hypertension och takykardi har rapporterats i samband med plötsligt avbrytande av behandlingen. I extremfall kan rebound-hypertension orsaka en hjärncirkulationsstörning (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### 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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55



## 4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet är begränsad. När en vuxen patient vid ett tillfälle svalde 400 mg tizanidin, återhämtade sig patienten från överdoseringen utan följder.

*Symtom:* Illamående, kräkningar, hypotension, QT(c) förlängning, *torsade de pointes*, svindel, sömnhet, mios, rastlöshet, andningssvårigheter, koma.

*Behandling:* Allmänna åtgärder som stöder vitala funktioner är indicerade, och icke-absorberat läkemedel ska strävas till att avlägsnas från matsmältningskanalen genom administration av höga doser aktivt kol. Forcerad diures antas försnabba elimineringen av tizanidin. Uppföljande behandling bör vara symtomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: muskelavslappande medel, övriga centralt verkande, ATC-kod: M03BX02

#### Verkningsmekanism

Tizanidin är ett centralt verkande skelettmuskelavslappande medel. Dess huvudsakliga verkningsställe är i ryggmärgen, där det enligt forskning stimulerar presynaptiska alfa-2-receptorer och därigenom hämmar frisättningen av excitoriska aminosyror som stimulerar N-metyl-D-aspartat-receptorer (NMDA-receptorer). Transmissionen av polysynaptiska signaler som orsakar överdriven muskeltonus hämmas därigenom på spinal interneuronnivå och muskeltonus minskar. Förutom muskelrelaxerande egenskaper har tizanidin en måttlig central analgetisk effekt.

#### Farmakodynamisk effekt

Tizanidin är effektivt mot såväl plötsliga, smärtsamma muskelspasmer som kronisk spasticitet med spinalt och cerebralt ursprung. Det minskar motståndet mot passiva rörelser, lindrar spasmer och klonus och kan öka den viljestyrda kraften.

Den antispastiska effekten (mätt med Ashworth-skalan och pendulum-test) och biverkningarna av tizanidin (hjärtfrekvens och blodtryck) är beroende av plasmakoncentrationen av tizanidin.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Tizanidin absorberas snabbt och maximal koncentration i plasma uppnås inom ca en timme efter administrering. Tablettens genomsnittliga absoluta biotillgänglighet är ca 34 % (variationskoefficient 38 %), vilket beror på en omfattande förstapassagemetabolism. Den genomsnittliga maximalkoncentrationen i plasma ( $C_{max}$ ) för tizanidin är 12,3 ng/ml (variationskoefficient 10 %) efter en engångsdos på 4 mg och 15,6 ng/ml (variationskoefficient 13 %) efter en upprepad dos med 4 mg.

Samtidigt intag av mat har ingen kliniskt signifikant effekt på den farmakokinetiska profilen hos tizanidin (4 mg tablett). Även om  $C_{max}$  är ca 1/3 högre då tabletterna ges tillsammans med mat, har det troligtvis ingen klinisk betydelse och påverkar inte absorptionen (AUC) märkvärt.

#### Distribution

Efter intravenös tillförsel är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (VSS) 2,6 l/kg (variationskoefficient 21 %). Bindningsgraden till plasmaproteiner är bara ca 30 %.

#### Metabolism

Tizanidin metaboliseras snabbt och omfattande (ca 95 %) i levern. *In vitro* metaboliseras tizanidin i

huvudsak via cytokrom P450 1A2. Metaboliterna är inte aktiva.

#### Eliminering

Tizanidin elimineras från den systemiska cirkulationen och den genomsnittliga terminala halveringstiden är 2–4 timmar. Tizanidin utsöndras i huvudsak via njurarna i form av metaboliter (ca 70 % av dosen) Endast mycket små mängder av läkemedlet (ca 4,5 %) utsöndras renalt i oförändrad form.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Tizanidin har en linjär farmakokinetik med doserna 4–20 mg.

#### Särskilda patientgrupper

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

I patienter med svår njursvikt (kreatininclearance < 25 ml/min) var en genomsnittlig maximalkoncentration i plasma 2 gånger högre än hos friska frivilliga. Den slutliga halveringstiden förlängdes till ca 14 timmar, vilket orsakade signifikant högre AUC-värden (i genomsnitt ca 6-faldiga) (se avsnitt 4.2).

##### Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga särskilda studier har utförts i denna patientgrupp. Eftersom tizanidin i omfattande grad metaboliseras i levern via CYP1A2-enzymet, kan en nedsatt leverfunktion öka den systemiska exponeringen. Tizanidin är kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

##### Äldre patienter (65 år och äldre)

Farmakokinetiska data i denna patientgrupp är begränsande.

##### Effekter av kön

Kön har ingen kliniskt signifikant inverkan på farmakokinetiken för tizanidin.

##### Effekter av etnisk bakgrund

Effekten av etnisk bakgrund och ras på farmakokinetiken för tizanidin har inte undersökts.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

#### Akut toxicitet efter engångsdoser

Den akuta toxiciteten för tizanidin är låg. Tecken på överdosering observerades efter engångsdoser och de var kopplade till läkemedlets farmakologiska effekt.

#### Toxicitet efter upprepad dosering

I en 13 veckors peroral toxicitetsstudie på råttor tillsattes i medeltal 1,7; 8 och 40 mg/kg per dygn i födan. De viktigaste fynden var relaterade till stimulering av det centrala nervsystemet (t.ex. motorisk agitation, aggressivitet, tremor och krampanfall) och de förekom huvudsakligen endast i samband med de högsta doserna.

I en 13 veckors studie på hundar gavs kapslar med 0,3; 1 och 3 mg/kg per dygn, och i en 52 veckors studie gavs doser om 0,15; 0,45 och 1,5 mg/kg per dygn. Elektrokardiogram (EKG)-förändringarna och effekterna på centrala nervsystemet, som observerades när dygnsdoserna var 1 mg/kg eller högre, var relaterade till läkemedlets förstärkta farmakologiska effekter. Den övergående förhöjningen av ALAT-värdet i serum, som förekom när dygnsdosen uppgick till 1 mg/kg eller mer, var inte förenad med några histopatologiska fynd, utan är i linje med att levern är ett potentiellt målorgan.

#### Karcinogenicitet och mutagenicitet

Olika *in vitro*- och *in vivo*-analyser har inte gett bevis på möjlig mutagenicitet hos tizanidin.

Bevis på karcinogenicitet förekom inte med möss och råttor, då råttorna administrerades tizanidin i födan högst 9 mg/kg/dygn och för möss högst 16 mg/kg/dygn.

#### Reproduktionstoxicitet

Det fanns inget bevis för teratogenicitet hos råttor med dosen 3 mg/kg/dygn och hos kaniner med dosen 30 mg/kg/dygn. Doserna 10 mg och 30 mg/kg/dygn ökade dräktighetens varaktighet hos honråttor. Prenatal och postnatal förlust av ungar observerades och utvecklingsförseningar förekom. Med dessa doser hade honorna betydande symtom på muskelrelaxation och sedation.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktos  
Cellulosa, mikrokristallin  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Stearinsyra

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC/aluminium-blistorförpackning.  
Blistorförpackningen innehåller 15, 20, 30, 100 eller 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

2 mg: 24829  
4 mg: 24830

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

Datum för det första godkännandet: 25.8.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.11.2022