

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizagelan® 2 mg-Tabletten
Tizagelan® 4 mg-Tabletten
Tizagelan® 6 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tizagelan 2 mg-Tabletten

Jede Tablette enthält 2 mg Tizanidin (als 2,29 mg Tizanidinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 106,79 mg Lactose-Monohydrat und 11,76 mg Saccharose.

Tizagelan 4 mg-Tabletten

Jede Tablette enthält 4 mg Tizanidin (als 4,57 mg Tizanidinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 104,51 mg Lactose-Monohydrat und 11,76 mg Saccharose.

Tizagelan 6 mg-Tabletten

Jede Tablette enthält 6 mg Tizanidin (als 6,86 mg Tizanidinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 102,22 mg Lactose-Monohydrat und 11,76 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tizagelan 2 mg-Tabletten

Weißer bis gelblicher, runder und bikonvexer Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und mit einem Durchmesser von etwa 8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tizagelan 4 mg-Tabletten

Weißer bis gelblicher, runder und bikonvexer Tablette mit Kreuzbruchkerbe auf einer Seite und mit einem Durchmesser von etwa 8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden, entweder in Hälften oder in Viertel.

Tizagelan 6 mg-Tabletten

Weißer bis gelblicher, runder und bikonvexer Tablette mit Kreuzbruchkerbe und 4 geprägten Radialmarkierungen auf einer Seite und mit einem Durchmesser von etwa 8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden, entweder in Hälften oder in Viertel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spasmen der Skelettmuskulatur

- bei statischen und funktionellen Störungen im Bereich der Wirbelsäule (Zervikal- und Lumbalsyndrome)
- nach chirurgischen Eingriffen am Bewegungsapparat, z.B. Bandscheibenvorfall oder Gelenkerkrankungen der Hüfte

Spastik durch neurologische Erkrankungen, wie

- Multiple Sklerose, chronische Myelopathie, degenerative Rückenmarkserkrankung, apoplektischer Insult und Zerebralparese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tizagelan hat eine enge therapeutische Breite und eine große interindividuelle Variabilität bei den Tizanidin-Konzentrationen im Serum. Daher ist es wichtig, die Dosis an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

Eine niedrige Anfangsdosis von 2 mg dreimal täglich kann das Risiko für Nebenwirkungen verringern. Die Dosis ist schrittweise und mit Vorsicht entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten und dem therapeutischen Ansprechen zu erhöhen.

Dosierung

Spasmen der Skelettmuskulatur

Die empfohlene Dosis beträgt 2-4 mg 3-mal täglich.

In schweren Fällen kann eine zusätzliche Dosis von 2-4 mg verordnet werden, vorzugsweise am späten Abend, um die sedierende Wirkung zu verringern.

Spastik durch neurologische Erkrankungen

Die anfängliche Tagesdosis darf 6 mg aufgeteilt auf 3 Einzeldosen nicht überschreiten. Diese Dosis kann schrittweise in Abständen von einer halben oder ganzen Woche um 2-4 mg erhöht werden.

Das optimale therapeutische Ansprechen wird in der Regel mit einer Tagesdosis zwischen 12 und 24 mg erreicht, die in 3-4 gleiche Dosen über den Tag verteilt wird.

Die Gesamttagesdosis darf 36 mg nicht überschreiten.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tizanidin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Begrenzte Daten sind verfügbar. Tizanidin kann nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit Tizanidin bei älteren Patienten sind begrenzt.

Bei dieser Patientengruppe muss die Anfangsdosis so niedrig wie möglich sein und in kleinen Schritten erhöht werden, je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) ist die Therapie mit 1-mal täglich 2 mg zu beginnen und langsam auf die wirksame Dosis hinzutitrieren. Die Dosis ist in kleinen Schritten von nicht mehr als 2 mg (entsprechend Verträglichkeit und Wirksamkeit) zu steigern. Wenn die Wirksamkeit verbessert werden muss, empfiehlt es sich, zuerst die einmal tägliche Dosis langsam zu steigern, bevor die Anzahl der Verabreichungen erhöht wird. Die Nierenfunktion ist bei diesen Patienten entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Tizanidin ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für diese Patientengruppe liegen nur begrenzte Daten vor. Tizanidin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung ist mit reversiblen Leberfunktionsstörungen verbunden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Tizanidin ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden. Die Anfangsdosis muss so niedrig wie möglich sein und in kleinen Schritten erhöht werden, je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Abbruch der Therapie

Wenn die Therapie abgebrochen werden muss, ist die Dosis langsam zu reduzieren, insbesondere bei Patienten, die über längere Zeit hohe Dosen erhalten haben. Dadurch wird das Risiko einer „Rebound“-Hypertonie“ und Tachykardie verringert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz
- Gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CYP1A2-Hemmer

Wegen möglicher Wechselwirkungen ist Tizanidin bei Patienten, die starke CYP1A2-Hemmer wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es können Nebenwirkungen wie Hypotonie, Bradykardie oder übermäßige Benommenheit auftreten, wenn Tizanidin zusammen mit anderen CYP1A2-Hemmern eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden, es sei denn, die Notwendigkeit einer Tizanidin-Therapie ist klinisch evident. In diesem Fall ist Tizanidin mit Vorsicht anzuwenden.

Blutdruckabfall

Tizanidin ist ein α_2 -adrenerger Agonist, der eine Hypotonie hervorrufen kann. Im Post-Marketing-Setting wurden Synkopen berichtet. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine signifikante Hypotonie auftritt, kann möglicherweise vermindert werden, indem die Dosis titriert wird und indem erhöhte Aufmerksamkeit auf Anzeichen einer Hypotonie vor der Dosiserhöhung gelegt wird. Zusätzlich besteht bei Patienten, die von der Rückenlage in eine aufrechte Position wechseln, ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und für orthostatische Effekte (siehe Abschnitt 4.5).

Entzugserscheinungen

Nebenwirkungen beim Absetzen sind Rebound-Hypertonie, Tachykardie und erhöhter Muskeltonus. Um das Risiko dieser Reaktionen zu vermindern, ist die Dosis langsam zu verringern (2 bis 4 mg pro Tag), insbesondere bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum (9 Wochen oder länger) hohe Dosen (20 bis 28 mg täglich) erhalten haben oder gleichzeitig mit Betäubungsmitteln behandelt werden.

Leberinsuffizienz

Leberfunktionsstörungen wurden bei Tizanidin-Therapie berichtet, selten jedoch bei Dosierungen unter 12 mg/Tag. Daher wird empfohlen, Leberfunktionstests durchzuführen, und zwar monatlich während der ersten 4 Behandlungsmonate bei jenen Patienten, die Dosierungen von 12 mg/Tag und mehr erhalten und bei jenen Patienten, die eine klinische

Symptomatik entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeutet (wie unerklärbare Nausea, Anorexie oder Müdigkeit). Die Behandlung mit Tizanidin ist abzubrechen, wenn die Serumspiegel von SGPT (Serum-Glutamin-Pyruvin-Transaminase) und/oder SGOT (Serum-Glutamin-Oxaloessigsäure-Transaminase) dauerhaft über dem Dreifachen des oberen Normbereichs liegen. Bei Patienten mit Symptomen, die auf Hepatitis hindeuten, oder bei denen Gelbsucht auftritt, ist Tizanidin abzusetzen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, Leber- oder Nierenerkrankungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, koronarer Herzkrankheit oder Nieren- oder Lebererkrankungen. Während der Behandlung mit Tizanidin wird eine regelmäßige klinische Labor- und EKG-Überwachung empfohlen.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) ist Tizanidin mit Vorsicht anzuwenden, da die Clearance um mehr als 50% verringert ist. Bei diesen Patienten sind während der Titration die Einzeldosen zu reduzieren. Wenn höhere Dosen erforderlich sind, sind die Einzeldosen und nicht die Anzahl der Verabreichungen zu erhöhen. Diese Patienten sind engmaschig auf das Auftreten oder den Anstieg der Schwere der häufigsten Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Asthenie und Schwindel) als Indikatoren für eine mögliche Überdosierung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Sedierung

Tizanidin kann Sedierung verursachen, die die alltägliche Aktivität beeinträchtigen kann. In Mehrfachdosisstudien erreichte die Prävalenz von Patienten mit Sedierung nach der ersten Woche der Titration einen Höhepunkt und blieb dann für die Dauer der Erhaltungsphase der Studie stabil.

Halluzinationen/Psychose-ähnliche Symptome

Die Anwendung von Tizanidin wurde mit Halluzinationen in Verbindung gebracht. In zwei nordamerikanischen kontrollierten klinischen Studien wurde bei 5 von 170 Patienten (3%) über visuelle Halluzinationen oder Wahnvorstellungen berichtet. Den meisten Patienten war bewusst, dass die Ereignisse unwirklich waren. Ein Patient entwickelte im Zusammenhang mit den Halluzinationen eine Psychose. Ein Patient unter diesen 5 hatte nach Absetzen von Tizanidin noch mindestens 2 Wochen lang Probleme. Das Absetzen ist bei Patienten, bei denen Halluzinationen auftreten, in Erwägung zu ziehen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Tizanidin kann Anaphylaxie verursachen. Symptome wie Atemwegsbeeinträchtigung, Urtikaria und Angioödem in Hals und Zunge wurden berichtet. Die Patienten sind über Anzeichen schwerer allergischer Reaktionen zu informieren und sie sind anzuweisen bei deren Auftreten Tizanidin abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Tizagelan enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Tizagelan enthält Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP1A2-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Fluvoxamin oder Ciprofloxacin

erhöhen die Aufnahme von Tizanidin durchschnittlich um das 10- bis 33-Fache. Die blutdrucksenkende und sedierende Wirkung von Tizanidin kann deutlich zunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit anderen CYP1A2-Inhibitoren kann zu einem deutlichen Anstieg der Tizanidinspiegel führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit anderen CYP1A2-Inhibitoren wie einigen Antiarrhythmika (Amiodaron, Mexiletin, Propafenon und Verapamil), Cimetidin, Famotidin, einigen Fluorchinolonen (Enoxacin, Pefloxacin, Norfloxacin), Rofecoxib, Aciclovir und Ticlopidin zu vermeiden. Wenn ihre Anwendung klinisch erforderlich ist, sind die Patienten engmaschig zu überwachen. Treten Nebenwirkungen wie Hypotonie, Bradykardie oder übermäßige Schläfrigkeit auf, so ist die Tizaniditherapie einzuschränken oder abzubrechen.

Orale Kontrazeptiva

Bei gleichzeitiger Anwendung mit hormonellen Kontrazeptiva wird der Tizanidinspiegel mäßig erhöht und Nebenwirkungen können verstärkt auftreten. Wenn die gleichzeitige Anwendung klinisch erforderlich ist und Nebenwirkungen wie Hypotonie, Bradykardie oder übermäßige Schläfrigkeit auftreten, so ist die Tizaniditherapie einzuschränken oder abzubrechen.

CYP1A2-Induktoren

Im Gegensatz zu CYP1A2-Hemmern, können CYP1A2-Induktoren zu einem verminderten Tizanidinspiegel führen.

Rifampicin

Rifampicin scheint nur ein schwacher bis mäßiger Induktor von CYP1A2 zu sein. Die klinische Relevanz ist unklar. Eine geringfügige Dosiserhöhung kann erforderlich sein, wenn Rifampicin an Patienten verabreicht wird, die bereits Tizanidin einnehmen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem Arzneimittel, welches das QT-Intervall verlängert, erhöht das Risiko von Torsade de pointes. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Tizanidin gleichzeitig angewendet wird.

Blutdrucksenker

Da Tizanidin gelegentlich zu Blutdruckabfall führen kann, kann es die Wirkung von blutdrucksenkenden Produkten, einschließlich Diuretika, verstärken. Daher ist bei Patienten, die blutdrucksenkende Produkte erhalten, Vorsicht geboten.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Tizanidin gleichzeitig mit Beta-Blockern oder Digoxin angewendet wird, da bei Kombination Hypotonie oder Bradykardie potenziert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Beruhigungsmittel

Die sedierenden Wirkungen von Tizanidin mit Beruhigungsmitteln (z.B. Benzodiazepinen, Opioiden, trizyklischen Antidepressiva) können additiv sein. Patienten, die Tizanidin mit anderen Beruhigungsmitteln einnehmen, sind auf Anzeichen einer übermäßigen Sedierung zu überwachen.

Alkohol

Alkohol erhöht die Gesamtmenge an Tizanidin im Blut nach Einmalgabe. Dies führt zu einer Zunahme der Nebenwirkungen von Tizanidin. Die ZNS-dämpfende Wirkungen von Tizanidin und Alkohol sind additiv.

Rauchen

Rauchen senkt den Plasmaspiegel von Tizanidin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Tizanidin während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Daher ist Tizanidin bei schwangeren Frauen nicht anzuwenden, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko.

Stillzeit

Die Sicherheit von Tizanidin bei gestillten Säuglingen von Müttern, die Tizanidin erhalten, ist nicht bekannt. Tizanidin und/oder seine Metaboliten wurden in der Milch von Nagetieren nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist Tizanidin bei stillenden Müttern nicht anzuwenden, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Tizanidin kein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial hat. Allerdings kann Tizanidin bei maternal-toxischen Dosen von 10 bis 100 mg/kg pro Tag die Entwicklung des Fötus aufgrund seiner pharmakodynamischen Wirkung verzögern.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tizanidin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die Benommenheit oder Schwindel bemerken, ist von Aktivitäten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, abzuraten.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurde festgestellt, dass viele Nebenwirkungen dosisabhängig sind, und es scheint, dass eine langsame Titration der Dosen die Häufigkeit des Auftretens verringert.

Bei niedrigen Dosen, die zur Therapie schmerzhafter Muskelkrämpfe empfohlen werden, wurden Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Übelkeit, gastrointestinale Störungen und erhöhte Leberenzyme berichtet, normalerweise als milde und vorübergehende Nebenwirkungen.

Bei höheren Dosen, die zur Therapie von Spastik empfohlen werden, treten die mit niedrigen Dosen berichteten Nebenwirkungen häufiger und ausgeprägter auf, sie sind jedoch selten so schwerwiegend, dass ein Abbruch der Behandlung erforderlich ist.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Untenstehende Tabelle zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurde. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				Infektionen Rhinitis Pharyngitis
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria ⁽¹⁾
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlafstörungen Schlaflosigkeit			Verwirrtheit ⁽¹⁾ Nervosität Halluzinationen ⁽¹⁾
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Somnolenz Benommenheit ⁽²⁾ Schwindel ⁽²⁾ Ermüdung ⁽²⁾		Kopfschmerzen Ataxie Dyskinesie Dysarthrie Synkope ⁽¹⁾ Vertigo ⁽¹⁾
<i>Augenerkrankungen</i>				Akkommodationsstörungen Verschwommenes Sehen ⁽¹⁾
<i>Herzerkrankungen</i>		Bradykardie Tachykardie		QT-Verlängerung ⁽¹⁾
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hypotonie ⁽²⁾		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Mundtrockenheit ⁽²⁾ Gastrointestinale Störungen ⁽²⁾	Übelkeit ⁽²⁾		Erbrechen Abdominale Schmerzen Obstipation
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Hepatitis ⁽¹⁾ Leberversagen ⁽¹⁾
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				Pruritus ⁽¹⁾ Ausschlag ⁽¹⁾ Dermatitis ⁽¹⁾
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>	Muskelschwäche			
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>				Pollakisurie Harnwegsinfektion
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				Anorexie Asthenie ⁽¹⁾ Entzugssyndrom ⁽¹⁾ Grippeartige Erkrankung
<i>Untersuchungen</i>		Blutdruck erniedrigt	Leberenzyme erhöht	
<p>(1) Nebenwirkungen, die nach dem Inverkehrbringen aufgetreten sind</p> <p>(2) Bei einer langsamen Titration der Tizanidindosis sind diese Nebenwirkungen normalerweise nicht schwerwiegend genug, um einen Abbruch der Behandlung erforderlich zu machen.</p>				

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Halluzinationen

Halluzinationen sind ohne Anzeichen einer Psychose selbstlimitierend und traten immer bei Patienten auf, die gleichzeitig potentiell halluzinogene Substanzen einnahmen, z.B. Antidepressiva.

Entzugerscheinungen

Nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin wurden Rebound-Hypertonie und Tachykardie beobachtet, wenn Tizanidin chronisch und/oder in hohen Tagesdosen und/oder gleichzeitig mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet wurde. In außergewöhnlichen Fällen kann eine Rebound-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

d. Kinder und Jugendliche

Spontan gemeldeten Nebenwirkungen bei Kindern (≤ 16 Jahre; $n = 99$) und Erwachsene (> 16 Jahre; $n = 1.153$) wurden in einer klinischen Datenbank für Nebenwirkungen verglichen. Die Sicherheit von Tizanidin in der pädiatrischen Gruppe erschien gut, das Nebenwirkungsprofil unterschied sich jedoch von dem der Erwachsenen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern waren psychiatrische Erkrankungen (52,5%), gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (29,3%) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,2%), während die häufigsten Nebenwirkungen bei Erwachsenen Erkrankungen des Nervensystems (42,4%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (28,6%) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21,3%) waren. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei Kindern wesentlich seltener auf als bei Erwachsenen (19,2% gegenüber 45,9%).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die klinische Erfahrung ist beschränkt. Bei einem Erwachsenen, der 400 mg Tizanidin einnahm, erfolgte die Genesung komplikationslos.

Symptome

Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Bradykardie, QT-Verlängerung, Schwindel, Miosis, Atemnot, Koma, Unruhe und Somnolenz können auftreten.

Therapie

Allgemeine unterstützende Maßnahmen sind indiziert. Es ist zu versuchen, die aufgenommene Substanz mit Magenspülung oder durch wiederholte Verabreichung hoher Dosen Aktivkohle aus dem Gastrointestinaltrakt zu entfernen. Der Patient muss gut hydriert werden, da angenommen wird, dass eine forcierte Diurese die Elimination von Tizanidin beschleunigt. Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskel- und Skelettsystem; Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel; andere zentral wirkende Mittel
ATC-Code: M03BX02

Der genaue Wirkungsmechanismus von Tizanidin ist nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass die pharmakodynamischen Wirkungen von Tizanidin hauptsächlich mit seinen α_2 -adrenergen Agonisten-Eigenschaften zusammenhängen, obwohl seine Imidazolin-Rezeptorbindung eine Rolle spielen könnte. Die vorrangige Wirkung von Tizanidin scheint präsynaptisch im Rückenmark aufzutreten, indem die Freisetzung der exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat aus den präsynaptischen Nervenenden der Interneurone der Wirbelsäule verringert wird. Es gibt einige Hinweise auf eine postsynaptische Wirkung auf exzitatorische Aminosäurerezeptoren.

Beim Menschen erniedrigt Tizanidin den pathologisch erhöhten Muskeltonus, einschließlich des Widerstands gegen passive Bewegungen, und lindert schmerzhafte Krämpfe und Klonus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tizanidin wird rasch und annähernd vollständig resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 1 Stunde nach Verabreichung erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit liegt bei durchschnittlich 34% aufgrund des starken First-Pass-Metabolismus. Die durchschnittliche maximale Plasma-Konzentration (C_{max}) beträgt für Tizanidin 12,3 ng/ml nach Einzelgabe und 15,6 ng/ml nach wiederholter Verabreichung von 4mg-Dosen. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln hat keinen relevanten Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Tizanidin. Nahrung erhöht zwar C_{max} um etwa ein Drittel, hat jedoch keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption (AUC). Der Anstieg von C_{max} wird als klinisch nicht relevant angesehen.

Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) nach i.v.-Verabreichung beträgt 2,6 l/kg.

Tizanidin ist zu 30% an Plasmaproteine gebunden. Tizanidin hat im Dosisbereich von 1-20 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Biotransformation

Tizanidin wird in der Leber schnell und umfassend metabolisiert (ca. 95%). Tizanidin wird *in vitro* hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert. Die Metaboliten scheinen inaktiv zu sein.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Tizanidin beträgt 2 bis 4 Stunden. Die Metaboliten werden überwiegend renal ausgeschieden (ca. 70% der Dosis). Nur ein kleiner Teil des Wirkstoffs wird unverändert über den Urin ausgeschieden (ca. 4,5%).

Spezielle Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) war die maximale mittlere Plasmakonzentration doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden. Auch die terminale Halbwertszeit verlängerte sich auf etwa 14 Stunden, was zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit (AUC) führte (im Durchschnitt etwa um das 6-Fache).

Leberinsuffizienz

Mit dieser Population wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Da Tizanidin hauptsächlich in der Leber durch CYP1A2 metabolisiert wird, kann eine Leberfunktionsstörung

zu einer erhöhten systemischen Exposition führen. Tizanidin ist bei Patienten mit erheblicher Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tizanidin wurde nicht untersucht. Da Tizanidin in großem Umfang in der Leber metabolisiert wird, ist zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung signifikante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tizanidin hat.

Kinder und Jugendliche

Tizanidin wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Ältere Patienten (über 65 Jahre alt)

Es wurde keine spezifische pharmakokinetische Studie durchgeführt, um die Auswirkungen auf das Alter zu untersuchen. Ein Vergleich der pharmakokinetischen Daten nach Verabreichung einer Einzeldosis von 6 mg Tizanidin in einer Kreuzstudie zeigte, dass jüngere Probanden das Arzneimittel 4-mal schneller abgebaut hatten als ältere Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es hat sich gezeigt, dass Tizanidin im Verhältnis 1,8:1 (Milch:Blut) in die Milch von stillenden Ratten übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Macrogol 4000
Stearinsäure
Saccharose
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 30, 60, 90, 100 oder 120 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tizagelan 2 mg-Tabletten: Z.Nr.: 140825

Tizagelan 4 mg-Tabletten: Z.Nr.: 140826

Tizagelan 6 mg-Tabletten: Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Tizagelan 2 mg- und 4 mg-Tabletten: 29. September 2021

Tizagelan 6 mg-Tabletten:

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.