

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sirdalud 4 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 4 mg tizanidine (4,576 mg als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 110 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spasticiteit als gevolg van een neurologische aandoening, zoals multipale sclerose, chronische myelopathie, degeneratieve ruggenmergaandoening, cerebrovasculaire accidenten en spastische cerebrale parese.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij Sirdalud is er sprake van een smalle therapeutische breedte en grote verschillen in de plasmaconcentratie van tizanidine tussen patiënten onderling, zodat het belangrijk is om de dosis af te stemmen op de behoeften van de patiënt.

Een lage aanvangsdosering van 2 mg, drie keer per dag, kan het risico op bijwerkingen tot het minimum beperken. De dosis moet afhankelijk van de behoeften van de individuele patiënt zorgvuldig worden opgetitreerd.

De dosering moet in het bijzonder bij nier- of leverinsufficiëntie op de individuele patiënt worden afgestemd. De initiële dagdosis mag niet hoger zijn dan 6 mg en moet over 3 doses worden verdeeld. De dagdosis kan om de 3 tot 7 dagen geleidelijk met 2 tot 4 mg worden verhoogd. De optimale therapeutische respons wordt bereikt met een dagdosis tussen de 12 en 24 mg verdeeld over 3 tot 4 doses.

De aanbevolen maximale dagdosis is 36 mg.

Pediatrische patiënten

Omdat er slechts beperkte ervaring is met het gebruik van Sirdalud bij patiënten onder de 18 jaar wordt het middel bij deze patiënten afgeraden.

Gebruik bij ouderen

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Sirdalud bij ouderen. Het is daarom aan te raden om de behandeling met de laagste dosering te beginnen en die afhankelijk van verdraagbaarheid en werkzaamheid in kleine stapjes te verhogen.

Patiënten met een nieraandoening

Bij patiënten met een nieraandoening (creatinineklaring < 25 ml/min) is het aan te raden om de behandeling te beginnen met 2 mg eenmaal daags. De dosis moet afhankelijk van verdraagbaarheid en werkzaamheid in kleine stapjes worden verhoogd. Als de werkzaamheid verbetering behoeft, wordt aangeraden om eerst de eenmaaldaagse dosis te verhogen en pas daarna het aantal toedieningen per dag (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Patiënten met een leveraandoening

Het gebruik van Sirdalud is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3 Contra-indications).

Hoewel Sirdalud in hoge mate in de lever wordt gemetaboliseerd, zijn de gegevens voor deze patiëntengroep beperkt (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Bij gebruik van dit middel zijn afwijkende, maar zich weer normaliserende waarden bij leverfunctietesten voorgekomen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen). Sirdalud moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matig-ernstige leveraandoeningen en bij behandeling moet er met de laagste dosering worden begonnen. Vervolgens moet de dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid bij de patiënt met voorzichtigheid worden verhoogd.

Stopzetting van de behandeling

Als Sirdalud moet worden stopgezet, moet de dosering langzaam worden verlaagd, in het bijzonder bij patiënten die gedurende langere tijd met een hoge dosering zijn behandeld, teneinde het risico op reboundhypertensie en reboundtachycardie tot het minimum te beperken (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

Neem de tabletten in met wat vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverdisfunctie.

Gelijktijdig gebruik van tizanidine en fluvoxamine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5 over interacties).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden indien Sirdalud wordt gegeven in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de QT interval verlengen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

CYP-remmers

Gelijktijdig gebruik van tizanidine en CYP1A2-remmers is niet aan te raden (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Hypotensie

Tijdens de behandeling met tizanidine kan er hypotensie optreden (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen) en er kan ook hypotensie optreden ten gevolge van geneesmiddeleninteractie met CYP1A2-remmers en/of antihypertensiva (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van

interactie). Er zijn ook ernstige tekenen van hypotensie, zoals bewustzijnsverlies en circulatoire collaps, waargenomen.

Onthoudingssyndroom

Reboundhypertensie en reboundtachycardie zijn waargenomen na abrupte stopzetting van tizanidine, na chronisch gebruik en/of gebruik in een hoge dagdosis en/of gebruik met antihypertensiva. In extreme gevallen kan reboundhypertensie leiden tot een cerebrovasculair accident. Tizanidine mag niet plotseling worden stopgezet maar moet geleidelijk worden verminderd (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Leverinsufficiëntie

Aangezien er bij tizanidine leverinsufficiëntie is voorgekomen - hoewel zelden bij een dagdosis onder de 12 mg - wordt aangeraden om bij patiënten met een dosis van 12 mg of hoger tijdens de eerste vier maanden van de behandeling één keer per maand een leverfunctietest te laten verrichten en ook bij patiënten met klinische symptomen die wijzen op leverinsufficiëntie, zoals onverklaarde misselijkheid, slechte eetlust of vermoeidheid. De behandeling met Sirdalud moet worden gestaakt als de serumspiegels van ALAT en ASAT gedurende langere tijd meer dan drie keer hoger zijn dan de hoogste normaalwaarde.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min)-bleken de maximale gemiddelde plasmaspiegels twee keer zo hoog te zijn als bij gezonde vrijwilligers en was de terminale halfwaardetijd verlengd tot ongeveer 14 uur, met als gevolg een veel hogere AUC-waarde (gemiddeld bijna zes keer zo hoog). Er is daarom voorzichtigheid geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie, angio-oedeem, dermatitis, huiduitslag, urticaria, pruritis en erytheem zijn gerapporteerd met betrekking tot tizanidine. Zorgvuldige observatie van de patiënt gedurende één à twee dagen na toediening van de eerste dosis wordt aanbevolen. Indien anafylaxie of angio-oedeem met anafylactische schok of moeite met ademen wordt waargenomen, moet de behandeling met tizanidine onmiddellijk worden stopgezet en moet een geschikte medische behandeling worden gestart.

Overig

Sirdalud is in een klinisch onderzoek bij patiënten met epilepsie onderzocht en daarin is er op basis van hun klinische toestand en hun EEG-registraties geen significante verslechtering geconstateerd. Patiënten met atonische aanvallen of met uitgesproken ataxie waren echter van het onderzoek uitgesloten evenals patiënten die met een hoge dosis barbituraten of benzodiazepines werden behandeld. Er moet in dat opzicht dan ook voortdurend voorzichtigheid worden betracht wanneer Sirdalud aan zulke patiënten wordt toegediend.

Waarschuwing

Bij een aantal patiënten bij wie er, vanwege de spasticiteit, nog sprake is van een bepaalde mate van willekeurige motorische activiteit kan Sirdalud, doordat het de spasticiteit vermindert, dit resterende vermogen tot willekeurige beweging beperken, met name met betrekking tot opstaan en lopen (***zie rubriek 4 Dosering***).

Sirdaludtabletten bevatten lactose. Dit geneesmiddel wordt afgeraden voor patiënten met de zeldzaam voorkomende erfelijke afwijkingen galactosemie (met als gevolg dat galactose niet wordt verdragen), aangeboren lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De plasmaspiegel van tizanidine kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de werking van CYP1A2 remmen (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

De plasmaspiegel van tizanidine kan worden verlaagd door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de werking van CYP1A2 induceren (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Deze lagere plasmaspiegels kunnen een geringer therapeutisch effect van Sirdalud tot gevolg hebben.

Gelijktijdig gebruik van tizanidine en fluvoxamine, bij mensen een krachtige remmer van CYP450 1A2, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Bij fluvoxamine is voor tizanidine een 33 keer zo grote AUC (oppervlak onder de curve) waargenomen. Dit kan klinisch significante en langdurige hypotensie met sufheid, duizeligheid en verminderd psychomotorisch functioneren tot gevolg hebben. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdig gebruik van tizanidine met andere CYP1A2-remmers zoals antiaritmica (amiodaron, mexiletine, propafenon), cimetidine, fluorochinolonen (enoxacine, pefloxacin, ciprofloxacine, norfloxacine), rofecoxib, orale anticonceptiva en ticlopidine. Een verhoogde plasmaspiegel van tizanidine kan symptomen van overdosering tot gevolg hebben, zoals een verlengd QT_c-interval (zie ook rubriek 4.9 Overdosering). Gelijktijdig gebruik van tizanidine (in hoge doses) met andere producten die een verlengd QT_c-interval kunnen veroorzaken, moet worden afgeraden.

Antihypertensiva

Tizanidine kan in combinatie met antihypertensiva (inclusief diuretica) soms hypotensie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en bradycardie veroorzaken. Bij sommige patiënten is reboundhypertensie en reboundtachycardie vastgesteld wanneer tizanidine plotseling werd gestaakt na gelijktijdig gebruik met antihypertensiva. In extreme gevallen kan reboundhypertensie leiden tot een cerebrovasculair accident (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Rifampicine

Bij gezamenlijke toediening van Sirdalud met rifampicine daalde de concentratie van tizanidine met 50%. Sirdalud kan derhalve een geringer therapeutisch effect hebben tijdens behandeling met rifampicine, wat bij sommige patiënten van klinisch belang kan zijn. Langdurige gezamenlijke toediening moet worden vermeden en als gezamenlijke toediening in aanmerking wordt genomen, kan een zorgvuldige aanpassing van de dosering (verhoging) noodzakelijk zijn.

Roken van sigaretten

Bij toediening van Sirdalud aan mannelijke rokers (> 10 sigaretten per dag) daalde de systemische blootstelling aan tizanidine met 30%. Bij landurige behandeling met Sirdalud bij rokers kan vanwege inductie van CYP1A2 een hogere dosering dan de gemiddelde dosering noodzakelijk zijn.

Alcohol

Tijdens de behandeling met Sirdalud moet zo min mogelijk of geen alcohol worden gebruikt, vanwege de grotere kans op bijwerkingen (bijvoorbeeld sedatie en hypotensie) bij alcoholgebruik. De dempende effecten van alcohol op het centrale zenuwstelsel kunnen worden versterkt door Sirdalud.

Overig

Er is in geen enkel geval interactie met antibacteriële middelen, anticholinergica of fenprocoumon vastgesteld.

Er is ook geen interactie met fenytoïne, valproaat, carbamazepine en primidon bij patiënten met epilepsie of met insuline en tolbutamide bij patiënten met diabetes waargenomen.

Sirdalud kan in combinatie met antihypertensiva (inclusief diuretica) soms hypotensie en bradycardie veroorzaken.

Sedativa en slaapmiddelen (bijv. benzodiazepines of baclofen) en andere geneesmiddelen, zoals antihistaminica, kunnen eveneens het sedatieve effect van Sirdalud versterken.

Sirdalud moet ook bij gebruik van andere $\alpha 2$ -adrenerge agonisten (bijv. clonidine) worden vermeden, vanwege het mogelijk hypotensieve effect van deze middelen.

Momenteel is de hoeveelheid gegevens met betrekking tot Sirdalud in combinatie met andere spierrelaxantia te beperkt om iets te kunnen zeggen over het risico van deze combinaties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts een beperkt aantal gegevens over het gebruik van tizanidine bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben het bestaan van reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Dieronderzoek wijst op een verhoogde prenatale en perinatale mortaliteit bij doseringen die toxisch zijn voor de moeder (zie rubriek 5.3).

Aangezien het aan gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen ontbreekt, dient Sirdalud niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij het therapeutisch voordeel sterk opweegt tegen het mogelijke risico.

De voorschrijver dient voorlichting te geven aan vrouwen met een grote kans om zwanger te worden of aan vrouwen die zwanger kunnen worden en de noodzaak van behandeling met tizanidine moet opnieuw worden bekeken wanneer een vrouw van plan is om zwanger te worden. Ontwikkelingsachterstand bij kinderen van moeders die met tizanidine worden behandeld is een mogelijk risico maar is niet waargenomen in de klinische praktijk.

Zwangerschapstest

Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een zwangerschapstest te ondergaan voor aanvang van de behandeling met tizanidine.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden gewezen op het feit dat dierstudies zijn uitgevoerd die aantonen dat tizanidine schadelijk is voor de ontwikkeling van de foetus. Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken (methoden die resulteren in zwangerschapspercentages van minder dan 1%) bij het gebruik van tizanidine, gedurende de behandeling en 1 dag na het stoppen van de behandeling met tizanidine.

Borstvoeding

Bij dieren wordt een kleine hoeveelheid tizanidine in de moedermelk uitgescheiden. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Tizanidine dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van gebruik van Sirdalud op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten was de vruchtbaarheid verminderd bij doseringen waarbij klinische verschijnselen werden waargenomen, waaronder aanmerkelijke sedatie, gewichtsverlies en ataxie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten met sufheid, duizeligheid of andere klachten of symptomen van hypotensie moet worden afgeraden om activiteiten te verrichten waarvoor constante alertheid is vereist (bijv. autorijden, machines bedienen, etc.).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen (zie tabel) zijn gerangschikt onder frequentieaanduidingen waarbij de volgende regel is gehanteerd: zeer vaak ($>1/10$), vaak ($>1/100, \leq 1/10$); soms ($>1/1.000, \leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$,

≤ 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), waarbij meldingen van geïsoleerde gevallen zijn meegenomen. Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Bij de aanbevolen dosering voor spasticiteit vanwege een neurologische aandoening is er melding gedaan van de volgende bijwerkingen:

Tabel

Psychische stoornissen	
Vaak:	Slapeloosheid, slaapproblemen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Sufheid, duizeligheid
Hartaandoeningen	
Soms:	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Gastrointestinale stoornissen, droge mond
Vaak:	Misselijkheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid
Onderzoeken	
Vaak:	Bloeddrukdaling, verhoging van de transaminasespiegels

Bijwerkingen van spontane meldingen en gevallen in de literatuur (frequentie onbekend)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Sirladud na de registratie, in de vorm van spontane meldingen en gevallen in de literatuur. Aangezien deze bijwerkingen op vrijwillige basis zijn gemeld vanuit een patiëntengroep waarvan de grootte niet vaststaat en de bijwerkingen niet losstaan van versturende variabelen, is het niet mogelijk om hun frequentie op betrouwbare wijze te berekenen (die daarom als onbekend is opgegeven). De bijwerkingen zijn weergegeven volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA.

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

Psychische stoornissen: hallucinatie, verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen: vertigo, dysartrie

Bloedvataandoeningen: syncope

Oogaandoeningen: wazig zien

Maagdarmsstelselaandoeningen: buikpijn, braken

Lever- en galaandoeningen: hepatitis, leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen: pruritus, uitslag, erythema, dermatitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, onthoudingssyndroom

Onthoudingssyndroom

Er is reboundhypertensie en reboundtachycardie vastgesteld na abrupte stopzetting van tizanidine. In extreme gevallen kan reboundhypertensie leiden tot een cerebrovasculair accident (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,

4.9 Overdosering

Symptomen: misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, sufheid, miose, aanhoudende rusteloosheid, dyspneu, coma, verlenging van het QT_c-interval.

Behandeling

Het wordt aangeraden om via herhaalde toediening van een hooggedoseerde actieve kool het ingenomen geneesmiddel te elimineren. Een verhoogde diurese zal de eliminatie van Sirdalud waarschijnlijk versnellen. De overige behandeling richt zich op bestrijding van de symptomen, met cardiovasculaire en respiratoire monitoring.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: centraal werkende spierrelaxantia, overige centraal werkende middelen, ATC-code: M03BX02

Tizanidine is een spierrelaxantium met een centraal effect. De belangrijkste werkingsplaats is in het ruggenmerg, waar alles erop lijkt te wijzen dat tizanidine de presynaptische α_2 -receptoren stimuleert en als zodanig de afgifte remt van aminozuren die de stimulering van de N-methyl-D-aspartaat-receptoren (NMDA-receptoren) reguleren. Zodoende wordt de polysynaptische prikkeloverdracht op het niveau van de interneuronen in het ruggenmerg, die verantwoordelijk is voor de te hoge spiertonus, geremd en treedt er dus een verlaging van de spiertonus op. Tizanidine heeft naast deze spierverslappende eigenschappen ook een matig-sterk centraal analgetisch effect.

Met Sirdalud neemt de weerstand tegen passieve bewegingen af, nemen spasmen en myoklonie af en neemt de kracht van de willekeurige spieren toe.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tizanidine wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt ongeveer 1 uur na inname bereikt. Gezien het aanzienlijke first-pass-effect in de lever is de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 34%.

Het gemiddelde verdelingsvolume (V_{ss}) bij steady-state na intraveneuze toediening is 2,6 l/kg. 30% is gebonden aan plasma-eiwitten. Bij een dosis van 4 tot 20 mg laat de farmacokinetiek van tizanidine een lineair verloop zien. De farmacokinetische parameters (C_{max} en AUC - oppervlak onder de curve) vertonen weinig interindividuele verschillen. Zodoende kan er een betrouwbare schatting van de plasmaconcentratie na orale toediening worden gemaakt. De farmacokinetische parameters van tizanidine zijn bij mannen en vrouwen hetzelfde.

Het is aangetoond dat het geneesmiddel snel en in hoge mate (ongeveer 95%) door de lever wordt gemetaboliseerd. Tizanidine wordt *in vitro* hoofdzakelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2. De metabolieten lijken geen werkzaamheid te vertonen.

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van tizanidine uit de systemische circulatie is 2 tot 4 uur. Eliminatie in de vorm van metabolieten vindt primair via de nieren (ongeveer 70% van de dosis) plaats; slechts ongeveer 4,5% wordt in onveranderde vorm in de urine teruggevonden.

Tizanidine vertoont over het dosisbereik van 1 tot 20 mg een lineaire farmacokinetiek.

Bij **patiënten met nierinsufficiëntie** (creatinineklaring < 25 ml/min) bleek de gemiddelde plasmaspiegel twee keer zo hoog te zijn als bij gezonde vrijwilligers. De terminale halfwaardetijd was verlengd (was

ongeveer 14 uur), wat resulteerde in een aanzienlijke toename van het oppervlak onder de curve (AUC) (gemiddeld 6 keer zo groot) (zie ook 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik')

Patiënten met een leveraandoening

Bij deze patiëntengroep zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd. Aangezien tizanidine in de lever in hoge mate wordt gemetaboliseerd door het enzym CYP1A2, kunnen leveraandoeningen de systemische blootstelling verhogen. Sirdalud is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3 Contra-indications).

Oudere patiënten

De farmacokinetische gegevens voor deze patiëntengroep zijn beperkt.

Effect van geslacht en etniciteit

Het geslacht heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tizanidine. De invloed van de gevoeligheid per etnische groep en ras op de farmacokinetiek van tizanidine is niet onderzocht.

Effect van voedsel

Inname met voedsel heeft praktisch geen effect op het farmacokinetische profiel van tizanidine. Hoewel de C_{max} met ongeveer een derde wordt verhoogd, wordt aangenomen dat dit niet van klinisch belang is. Er is geen significante verandering in de absorptie (AUC).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Bij reproductieonderzoeken bij ratten met een dosis van 3 mg/kg/dag en bij konijnen met een dosis van 30 mg/kg/dag zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit gevonden. Bij toediening van 10 en 30 mg/kg/dag aan vrouwelijke ratten trad een verlenging van de zwangerschapsduur op. De dosis van 10 mg/kg/dag bij ratten komt overeen met een humane equivalente dosis (HED) van 1,6 mg/kg, wat ongeveer twee keer zo hoog is als de maximale aanbevolen humane dosis (MHRD) van ongeveer 0,6 mg/kg bij patiënten van 60 kg. Er was een groter prenataal en postnataal verlies van jongen en er trad een vertraging in de ontwikkeling op. Bij deze dosering vertoonden de moederdieren duidelijke tekenen van spierverslapping en sedatie.

Bij honden zijn bij een dosis van 1 mg/kg en meer, wat overeenkomt met een HED van 0,54 mg/kg en wat lager is dan de MHRD van ongeveer 0,6 mg/kg bij patiënten met een lichaamsgewicht van 60 kg, ECG-veranderingen en een verlengd QT- en QRS-interval geconstateerd. Volgens de literatuur kan er bij mensen in samenhang met enkele geneesmiddeleninteracties bradycardie en verlenging van het QT_c-interval (ECG-veranderingen) alsook sedatie optreden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Volgens de literatuur kan er bij mensen in samenhang met overdosering ook verlenging van het QT_c-interval optreden (zie rubriek 4.9 Overdosering).

Het klinisch belang van andere farmacologische effecten bij dieren (waaronder overmatige spierverslapping, motorische prikkeling, agressiviteit, tremor en convulsies) is onbekend.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Siliciumdioxide, stearinezuur, microkristallijne cellulose, lactose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 100 deelbare tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aluminium/PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen: BE400793

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/12/1985

Datum van laatste verlenging: 22/10/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Goedkeuring: 12/2024