

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizanidin Actavis 2 mg Tabletten
Tizanidin Actavis 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tizanidin Actavis 2 mg Tablette enthält 2 mg Tizanidin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tizanidin Actavis 2 mg Tablette enthält 100 mg Lactose.

Jede Tizanidin Actavis 4 mg Tablette enthält 4 mg Tizanidin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tizanidin Actavis 2 mg Tablette enthält 200 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, runde Tabletten

Tizanidin Actavis 2 mg Tabletten sind auf der einen Seite mit „N 62“ gekennzeichnet.

Tizanidin Actavis 4 mg Tabletten sind mit einer Bruchkerbe und auf der anderen Seite mit „N 63“ gekennzeichnet.

Die 4-mg-Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Spastizität bei multipler Sklerose oder Rückenmarkserkrankungen oder Rückenmarksverletzungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Spastizität tritt die maximale Wirkung von Tizanidin innerhalb von 2–3 Stunden nach der Einnahme ein und die Wirkdauer ist relativ kurz. Die zeitliche Abstimmung und Häufigkeit der Einnahme muss daher dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Die Dosis ist verteilt auf bis zu 3 oder 4 tägliche Einzelgaben einzunehmen. Da das Ansprechen der Patienten auf das Arzneimittel sehr unterschiedlich ist, ist eine sorgfältige individuelle Dosisanpassung durchzuführen. Dabei sollte die Dosierung, mit der die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird, nicht überschritten werden.

Im Allgemeinen ist anfangs eine Einzeldosis von 2 mg Tizanidin zu verabreichen und eine Auftitration um jeweils 2 mg kann in mindestens halbwöchigen Abständen erfolgen. Die optimale Tagesdosis für ein therapeutisches Ansprechen liegt im Allgemeinen zwischen 12 und 24 mg

Tizanidin verteilt auf 3 oder 4 Einzelgaben in gleichem Abstand. Einzeldosen sollten 12 mg nicht überschreiten. Die Tagesdosis sollte 36 mg nicht überschreiten.

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) können bei therapeutischen Dosen auftreten; da sie aber durch eine langsame Dosistitration minimiert werden können, sind sie in der Mehrzahl der Fälle kein limitierender Faktor.

Beendigung der Behandlung

Falls Tizanidin abgesetzt werden muss, empfiehlt sich insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über längere Zeit erhalten haben, eine schrittweise Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Erfahrung mit Tizanidin bei älteren Patienten ist begrenzt und die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig gegenüber den Risiken einer Behandlung. Pharmakokinetische Daten lassen vermuten, dass die renale Clearance bei älteren Patienten in einigen Fällen signifikant vermindert sein kann. Deshalb ist bei der Anwendung von Tizanidin bei älteren Patienten Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Tizanidin Actavis wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 25 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit einmal täglich 2 mg Tizanidin einzuleiten und langsam bis zum Erreichen der effektiven Dosis aufzutitrieren. Dosissteigerungen sollten in kleinen Schritten von nicht mehr als 2 mg je nach Verträglichkeit und therapeutischer Wirkung erfolgen. Wenn eine stärkere Wirkung gewünscht wird, empfiehlt es sich, zuerst die tägliche Einmaldosis zu steigern, bevor die Anzahl der täglichen Verabreichungen erhöht wird. Bei diesen Patienten ist es ratsam, die renale Funktion angemessen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Tizanidin ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz soll die Behandlung mit 2 mg einmal täglich begonnen und langsam titriert werden. Die Dosis soll in kleinen Schritten, entsprechend der Verträglichkeit und der Wirksamkeit, angehoben werden. Wenn die Wirksamkeit verbessert werden muss, empfiehlt es sich, zuerst die einmal tägliche Dosis zu steigern, bevor die Anzahl der Verabreichungen erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Tizanidin bei Patienten mit starker Leberinsuffizienz ist kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Tizanidin ist bei Patienten mit starker Leberinsuffizienz kontraindiziert, da Tizanidin in großem Ausmaß hepatisch metabolisiert wird.

Erhebliche Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe von Tizanidin mit starken Inhibitoren von CYP1A2 wie Fluvoxamin oder Ciprofloxazin ist kontraindiziert (siehe die Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CYP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit CYP1A2-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hypotonie

Eine Hypotonie kann unter Behandlung mit Tizanidin auftreten (siehe Abschnitt 4.8), aber auch als Folge einer Wechselwirkung mit CYP1A2-Inhibitoren und/oder Antihypertensiva sein (siehe Abschnitt 4.5). Schwere Erscheinungsformen von Hypotonie wie Bewusstlosigkeit und Kreislaufkollaps wurden ebenfalls beobachtet.

Absetzsymptome

Als Rebound-Phänomen wurden Hypertonie und Tachykardie nach dem plötzlichen Absetzen von Tizanidin beobachtet, wenn dieses über längere Zeit und/oder hoch dosiert und/oder zusammen mit Antihypertensiva angewendet wurde. In Extremfällen kann diese Rebound-Hypertonie zu zerebrovaskulären Zwischenfällen führen. Tizanidin sollte deshalb nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 2 mg einmal täglich zu beginnen. Dosissteigerungen sollten in kleinen Schritten entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit erfolgen. Soll eine stärkere Wirkung erzielt werden, ist es ratsam, zuerst die tägliche Einzeldosis zu steigern, bevor die Zahl der täglichen Gaben erhöht wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kardiovaskuläre, Leber- oder Nierenerkrankungen

Besondere Sorgfalt ist bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bradykardie, koronarer Herzkrankheit oder Nieren- und Lebererkrankungen geboten. Wenn eine Behandlung mit Tizanidin durchgeführt wird, sollten bei diesen Patienten regelmäßige Laborkontrollen und EKG-Untersuchungen stattfinden.

Leberfunktionsstörungen

Da im Zusammenhang mit Tizanidin zwar über Leberfunktionsstörungen berichtet worden ist, jedoch selten bei Tagesdosen von bis zu 12 mg, wird empfohlen, bei Patienten, die Dosierungen von 12 mg und höher erhalten und bei Patienten, bei denen klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung wie Übelkeit unklarer Ursache, Erbrechen oder Müdigkeit auftreten, in den ersten 4 Monaten monatliche Kontrollen durchzuführen.

Die Behandlung mit Tizanidin sollte abgebrochen werden, wenn die Serumspiegel von SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und/oder SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) anhaltend über dem Dreifachen des oberen Normwertes liegen. Tizanidin sollte außerdem beim Auftreten von Ikterus oder Symptomen einer Hepatitis abgesetzt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Dermatitis, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus und Erytheme wurden in Verbindung mit Tizanidin berichtet. Es wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten während der ersten ein bis zwei Tage nach Verabreichung der ersten Dosis empfohlen. Beim Auftreten von Anaphylaxie oder Angioödem mit anaphylaktischem Schock oder Atembeschwerden ist die Behandlung mit Tizanidin sofort abzubrechen und geeignete therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Epilepsie

Patienten mit Epilepsie darf Tizanidin verordnet werden, wenn sie optimal auf die Antikonvulsiva-Therapie eingestellt sind.

Muskelschwäche

Eine anhaltende Muskelschwäche kann ein Absetzen von Tizanidin erforderlich machen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die bekanntlich die Aktivität des CYP1A2 hemmen, kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Tizanidin führen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin und Ciprofloxacin, beide Inhibitoren des menschlichen CYP450 1A2, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin bzw. Ciprofloxacin führte zu einem 33-fachen bzw. 10-fachen Anstieg der AUC von Tizanidin.

Daraus kann sich eine klinisch bedeutsame, lang anhaltende Blutdrucksenkung mit Schläfrigkeit, Schwindel und verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Tizanidin mit anderen Inhibitoren von CYP450 1A2, wie z.B. einigen Antiarrhythmika (Amiodaron, Mexiletin, Propafenon), Cimetidin, einigen Fluorochinolonen (Enoxacin, Pefloxacin, Norfloxacin), Rofecoxib, oralen Kontrazeptiva oder Ticlopidin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die erhöhten Tizanidin-Plasmaspiegel können zu Überdosierungserscheinungen wie z.B. einer QTc-Verlängerung führen (siehe auch Abschnitt 4.9). Die Anwendung von Tizanidin (in hohen Dosen) zusammen mit Arzneimitteln, die eine QTc-Verlängerung hervorrufen können (wie z.B. Cisaprid, Amitriptylin, Azithromycin), wird nicht empfohlen. Die Durchführung von EKG-Untersuchungen kann angezeigt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP1A1 induzierenden Arzneimitteln kann die Serumspiegel von Tizanidin herabsetzen (siehe Abschnitt 5.2). Dies kann die therapeutische Wirkung von Tizanidin beeinträchtigen.

Antihypertensiva

Tizanidin kann blutdrucksenkend wirken und die Wirkung anderer Antihypertensiva einschließlich Diuretika verstärken. Bei Patienten, die blutdrucksenkende Mittel einnehmen, ist daher Vorsicht geboten. Vorsicht ist auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Tizanidin mit Antihypertensiva, β -Adrenorezeptor-Antagonisten oder Digoxin geboten, da die jeweiligen Kombinationen zu einem stärkeren Blutdruckabfall oder Bradykardie führen können. Bei einigen Patienten wurden nach dem plötzlichen Absetzen von Tizanidin Rebound-Hypertonie und -Tachykardie beobachtet, wenn dieses zusammen mit Antihypertensiva angewendet worden war. In Extremfällen kann diese Rebound-Hypertonie zu zerebrovaskulären Zwischenfällen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Orale Kontrazeptiva

Daten zur Pharmakokinetik nach Einzel- oder Mehrfachgaben von Tizanidin weisen darauf hin, dass die Tizanidin-Clearance bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnahmen, um etwa 50 % reduziert ist. Obwohl bisher keine spezifischen pharmakokinetischen Studien zu den Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und Tizanidin durchgeführt wurden, sollte bei Verordnung von Tizanidin für Frauen, die ein Kontrazeptivum einnehmen, die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass die klinischen Wirkungen und/oder Nebenwirkungen bereits bei geringeren Dosen von Tizanidin eintreten können. Im Rahmen von klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin zusammen mit Rifampicin führt zu einer Abnahme der Tizanidin-Konzentrationen um 50%. Daher kann während einer Rifampicin-Behandlung die

therapeutische Wirkung von Tizanidin Actavis vermindert sein. Dies kann für einige Patienten klinisch signifikant sein. Eine gleichzeitige Verabreichung über lange Zeit ist daher zu vermeiden. Eine vorsichtige Dosisanpassung (Eskalation) kann erforderlich sein, wenn eine gleichzeitige Anwendung in Betracht gezogen wird.

Zentral wirkende Substanzen/Alkohol

Alkohol und Sedativa können die sedierende Wirkung von Tizanidin verstärken. Alkoholkonsum ist während der Behandlung mit Tizanidin zu reduzieren/vermeiden.

Weitere mögliche Wechselwirkungen

Die Anwendung von Tizanidin ist bei gleichzeitiger Verabreichung anderer alpha-2-adrenerger Agonisten (wie z. B. Clonidin) aufgrund ihrer möglichen additiven hypotensiven Wirkung zu vermeiden.

Rauchen

Die Anwendung von Tizanidin bei männlichen Rauchern (> 10 Zigaretten/Tag) führt zu einer etwa 30%igen Abnahme der systemischen Exposition gegenüber Tizanidin. Eine Langzeittherapie mit Tizanidin bei männlichen starken Rauchern kann höhere Dosen als die durchschnittlichen erfordern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine erhöhte prä- und perinatale Mortalität bei für das Muttertier toxischen Dosierungen.

Da keine Daten aus kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vorliegen, sollte Tizanidin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der Nutzen überwiegt eindeutig gegenüber den Risiken einer Behandlung.

Verhütung

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen vor einer Behandlung mit Tizanidin einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sie müssen darüber informiert werden, dass Tizanidin in Tierstudien Reproduktionstoxizität gezeigt hat. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Tag nach der Behandlung mit Tizanidin eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Obwohl Tizanidin bei Tieren nur in geringen Mengen in die Muttermilch übertritt, sollte Tizanidin bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung auf die menschlichen Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten bei denen Somnolenz, Schwindelgefühl oder Anzeichen eines niedrigen Blutdrucks auftreten, sollten Aktivitäten, die ein besonderes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen, unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklassen geordnet sowie entsprechend der folgenden Konvention dargestellt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$
 Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie, Schlafstörungen	Häufig
	Halluzinationen*, Verwirrtheit, Angststörungen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie	Sehr häufig
	Kopfschmerzen, Dysarthrie	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörung	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Bradykardie, Tachykardie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Häufig
	In der Nachzulassungsbeobachtung wurde über QT-Verlängerung berichtet (siehe Abschnitt 4.9)	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Rebound-Hypertonie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Häufig
	Synkope	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden	Sehr häufig
	Übelkeit	Häufig
	Abdominalschmerzen, Erbrechen	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, Leberversagen	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Hautausschlag, Erythem, Dermatitis	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschwäche	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Häufig
	Asthenie	Nicht bekannt
Untersuchungen	Blutdruckabfall, Transaminase-Anstieg	Häufig

*Die Halluzinationen sind selbstlimitierend ohne Hinweise auf eine psychotische Störung und wurden stets bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig potenziell halluzinogene Substanzen wie z.B. Antidepressiva einnahmen.

Unter Behandlung in niedrigen – wie den zur Lösung schmerzhafter Muskelspasmen empfohlenen – Dosen wurden Benommenheit, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Übelkeit, gastrointestinale Störungen und Transaminasenanstieg in der Regel nur als leichte und vorübergehende Nebenwirkungen beschrieben, .

Unter den zur Behandlung der Spastik empfohlenen höheren Dosierungen treten die unter niedriger Dosierung beobachteten Nebenwirkungen häufiger und ausgeprägter auf, sind jedoch selten so schwerwiegend, dass sie einen Therapieabbruch erfordern.

Des Weiteren können die folgenden unerwünschten Wirkungen auftreten: Verwirrtheit, Hypotonie, Bradykardie, muskuläre Schwäche, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Hepatitis.

Entzugerscheinungen

Rebound-Hypertonie und -Tachykardie wurden nach dem plötzlichen Absetzen von Tizanidin beobachtet, wenn dieses über längere Zeit und/oder hoch dosiert und/oder zusammen mit Antihypertensiva angewendet wurde. In Extremfällen kann die Rebound-Hypertonie zu zerebrovaskulären Ereignissen führen (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).

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 begrenzt. Im Falle eines Erwachsenen, der 400 mg Tizanidin eingenommen hatte, verlief die Erholung unproblematisch. Dieser Patient erhielt Mannitol und Furosemid.

Symptome

Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Bradykardie, Verlängerung des QT-Intervalls, Schwindelgefühl, Miosis, erschwerte Atmung, Koma, Ruhelosigkeit, Somnolenz

Therapie

Angezeigt sind allgemeine supportive Maßnahmen sowie ein Versuch zur Elimination des noch nicht resorbierten Arzneimittels durch Magenspülung oder wiederholte Gabe hoher Dosen von Aktivkohle. Der Patient sollte gut hydriert sein, da die Elimination von Tizanidin durch eine forcierte Diurese vermutlich beschleunigt werden kann. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel, andere zentral wirkende Substanzen; ATC-Code: M03BX02

Tizanidin ist ein zentral wirksames Relaxans der Skelettmuskulatur. Nach Studiendaten liegt sein Hauptangriffspunkt im Rückenmark, wo es durch Stimulation der präsynaptischen Alpha-2-Rezeptoren die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren verhindert, die die N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-)Rezeptoren stimulieren. Auf diese Weise wird die polysynaptische Signalweiterleitung an den spinalen Interneuronen, die für den erhöhten Muskeltonus verantwortlich ist, gehemmt. Dadurch reduziert sich der Muskeltonus. Tizanidin hat keine direkte Wirkung auf die Skelettmuskulatur, die neuromuskuläre Übertragung oder die monosynaptischen spinalen Reflexe. Zusätzlich zu seinen muskelrelaxierenden Eigenschaften hat Tizanidin eine mäßige zentral-analgetische Wirkung.

Beim Menschen reduziert Tizanidin die pathologisch erhöhte Muskelspannung wie auch den Widerstand gegen passive Bewegungen und lindert schmerzhafte Spasmen und Kloni.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tizanidin wird rasch resorbiert und die Plasma-Spitzenkonzentration wird etwa eine Stunde nach der Verabreichung erreicht.

Verteilung

Tizanidin wird nur zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. In tierexperimentellen Studien wurde die Blut-Hirn-Schranke leicht passiert. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady-State (VSS) nach intravenöser Verabreichung beträgt 2,6 l/kg.

Biotransformation

Obwohl Tizanidin gut resorbiert wird, liegt die Verfügbarkeit aufgrund des First-Pass-Metabolismus nur bei 34 % der intravenös verabreichten Dosis. Tizanidin wird rasch und intensiv durch die Leber metabolisiert. *In vitro* findet die Verstoffwechslung von Tizanidin hauptsächlich über Cytochrom P450 1A2 statt.

Elimination

Die anscheinend inaktiven Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (etwa 70 % der verabreichten Dosis). Die renale Ausscheidung der Muttersubstanz beträgt nach einer Einzelgabe von 5 mg ca. 53 % und nach einer Mehrfachgabe von 3mal täglich 4 mg 66 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Tizanidin beim Patienten ist 2–4 Stunden.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Tizanidin ist über den Dosisbereich von 4 bis 20 mg linear. Die niedrige intraindividuelle Varianz der pharmakokinetischen Parameter (C_{max} und AUC) erlaubt eine verlässliche Aussage zu den Plasmaspiegeln nach oraler Verabreichung.

Charakteristika bei speziellen Patientenpopulationen

Die pharmakokinetischen Parameter von Tizanidin sind nicht geschlechtsabhängig.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) wurden doppelt so hohe durchschnittliche Plasmaspitzenpiegel beobachtet wie bei gesunden Probanden und die terminale Halbwertszeit war auf etwa 14 Stunden verlängert, so dass sich viel höhere (durchschnittlich etwa 6-fache) AUC-Werte ergaben (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Nahrungsmitteln und Getränken

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das pharmakokinetische Profil der Tizanidin Tabletten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tizanidin ist gering. Zeichen einer Überdosierung wurden nach Einzelgaben von > 40 mg/kg bei Tieren beobachtet und entsprachen der pharmakologischen Wirkung der Substanz.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die toxischen Auswirkungen von Tizanidin sind hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung der Substanz bedingt. Bei Dosen von 24 und 40 mg/kg/Tag in Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Nagetieren, führte die α_2 -agonistische Wirkung zur Stimulation des zentralen Nervensystems mit z.B. motorischer Erregung, Aggressivität, Tremor und Krampfanfällen.

Zeichen für eine zentral vermittelte Muskelrelaxation, z.B. Sedierung und Ataxie, wurden häufig bereits bei niedrigen Dosierungen in Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität nach oraler Verabreichung bei Hunden beobachtet. Diese Zeichen einer myotonolytischen Wirkung der Substanz wurden nach Gabe von 1 bis 4 mg/kg/Tag in einer 13-wöchigen Studie und nach Gabe von 1,5 mg/kg/Tag in einer 52-wöchigen Studie an Hunden nachgewiesen.

Eine Verlängerung des QT-Intervalls und Bradykardie wurden in chronischen Toxizitätsstudien an Hunden bei Dosen von 1,0 mg/kg/Tag und höher beobachtet.

Retinale Atrophie und Hornhauttrübungen wurden in chronischen Toxizitätsstudien an Ratten beobachtet. Die Dosis, bei der keine Nebenwirkungen beobachtet wurden (NOAEL), betrug bei Ratten 1 mg/kg/Tag.

Bei höheren Dosen wurden in einer Reihe von Toxizitätsstudien leichte Erhöhungen der Serumtransaminasen beobachtet. Dies wurde aber nicht durchweg begleitet von histopathologischen Veränderungen der Leber.

Mutagenität

Unterschiedliche *in-vitro*- und *in-vivo*-Assays ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Tizanidin.

Kanzerogenität

In zwei Langzeit-Ernährungsstudien an Mäusen (78 Wochen) und Ratten (104 Wochen) wurden bei Dosen bis zu 9 mg/kg/Tag (Ratten) bzw. bis zu 16 mg/kg/Tag (Mäuse) keine Hinweise für eine kanzerogene Wirkung gefunden. Bei diesen Dosen, die im Hinblick auf eine Wachstumsverzögerung der maximal tolerierten Dosis entsprachen, wurden keine behandlungsbedingten neoplastischen oder prä-neoplastischen Veränderungen beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Keine embryotoxische oder teratogene Wirkung wurde bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag Tizanidin beobachtet. Jedoch waren bei Ratten Dosen von 10 bis 100 mg/kg/Tag toxisch für das Muttertier und führten zu einer fötalen Entwicklungsverzögerung mit geringerem Körpergewicht der Föten und verzögerter Ossifikation.

Bei weiblichen Ratten, die von vor der Paarung bis zum Ende der Säugezeit bzw. von der späten Trächtigkeitsphase bis zur Entwöhnung der Nachkommen Tizanidin erhielten, wurde eine dosisabhängige (10 und 30 mg/kg/Tag) Verlängerung der Tragezeit und Dystokie beobachtet, die zu erhöhter fötaler Sterblichkeit und verzögerter Entwicklung führte. Diese Auswirkungen wurden auf die pharmakologische Wirkung von Tizanidin zurückgeführt. Bei Dosen von 3 mg/kg/Tag traten keine Entwicklungsstörungen auf, obwohl bei den behandelten Muttertieren Sedationserscheinungen zu beobachten waren.

Es ist bekannt, dass Tizanidin und seine Metaboliten in die Muttermilch von Nagetieren übertreten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid
Stearinsäure
Mikrokristalline Cellulose
Lactose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 28, 30, 34, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 105 oder 120 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tizanidin Actavis 2 mg Tabletten: 1-28431
Tizanidin Actavis 4 mg Tabletten: 1-28432

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.07.2009
Verlängerung der Zulassung: 19.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

02.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.