

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sirdalud 4 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält als Wirkstoff: 4 mg Tizanidin als Hydrochlorid
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 110 mg Laktose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß bis cremefarbene, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit einer Kreuzkerbe auf der einen Seite und dem Aufdruck „RL“ auf der anderen. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spastizität infolge neurogener Störungen wie Multiple Sklerose, chronische Myelopathie, degenerative Rückenmarkserkrankungen, apoplektischer Insult und infantile Zerebralparese.

Schmerzhafte Muskelspasmen

- bei statischen und funktionellen Störungen im Bereich der Wirbelsäule (z.B. Zervikal- und Lumbalsyndrome wie Tortikollis oder Lumbago)
- postoperativ, z.B. nach Eingriffen wegen Diskushernie oder Osteoarthritis der Hüfte

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sirdalud besitzt einen engen therapeutischen Index und zeigt bei den Tizanidin-Konzentrationen im Serum eine große Variabilität zwischen den Patienten; daher ist es wichtig, die Dosis an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Durch eine niedrige Anfangsdosis von 2 mg dreimal täglich kann das Risiko für Nebenwirkungen verringert werden.

Die Dosierung soll dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Zum Einnehmen

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Spastizität infolge neurogener Störungen: Die initiale Tagesdosis soll 6 mg, auf drei Einzelgaben verteilt, nicht überschreiten. Diese Dosis kann schrittweise in halbwochenlichen oder wöchentlichen Intervallen um 2 bis 4 mg erhöht werden.

In der Langzeitbehandlung der Spastizität ist 12 mg täglich für die Mehrzahl der Patienten die am häufigsten angewandte Dosis.

Eine Maximaldosis von 36 mg pro Tag soll nicht überschritten werden, Einzeldosen sollten 12 mg nicht überschreiten.

Schmerzhafte Muskelspasmen: 2 bis 4 mg vor dem Schlafengehen. In schwereren Fällen können zusätzlich 3 x täglich 2 bis 4 mg verabreicht werden.

Im Laufe der Therapie ist zu überprüfen, ob eine Dosisreduktion möglich ist.

Kinder und Jugendliche:

Da keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung von Sirdalud bei Patienten im Alter <18 Jahren vorliegen, sollte die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unterbleiben.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Die Erfahrungen über die Anwendung von Sirdalud bei älteren Patienten sind begrenzt. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten Dosierung zu beginnen, Dosiserhöhungen sollen entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit in kleinen Schritten erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <25 ml/Min.) empfiehlt es sich, die Behandlung mit 2 mg 1x täglich zu beginnen. 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. (s. Abs.4.4). Die Anwendung von Sirdalud ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (s. Abs. 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl Sirdalud weitgehend in der Leber metabolisiert wird, sind für diese Population begrenzte Daten verfügbar (siehe Abs. 5.2). Die Anwendung von Sirdalud wurde mit reversiblen abnormalen Leberfunktionstests in Verbindung gebracht (siehe Abs. 4.4, 4.8). Sirdalud soll daher bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Es empfiehlt sich, die Behandlung mit 2 mg 1x täglich zu beginnen. 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 (s. Abs. 4.4). Die Anwendung von Sirdalud ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (s. Abs. 4.3).

Abbruch der Behandlung

Wenn Sirdalud beendet werden muss, soll die Dosis langsam abgesetzt werden, insbesondere bei Patienten, die über längere Zeit hohe Dosen erhalten haben, damit das Risiko für eine „Rebound“-Hypertonie und Tachykardie verringert wird (s. Abs. 4.4, 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nieren und/oder Leberinsuffizienz (s. Abs. 5.2)
- Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin ist kontraindiziert (siehe Abs. 4.5 und Abs. 4.4)
- Da ausreichende Erfahrungen bei Säuglingen und Kindern bisher nicht vorliegen, darf Sirdalud diesen Patienten nicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CYP-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Sirdalud mit mäßigen CYP1A2-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abs. 4.3 und Abs. 4.5).

Vorsicht ist angebracht, wenn Sirdalud zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wird, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (s. Abs. 4.5).

Blutdruckabfall

Während der Behandlung mit Tizanidin kann es zu einem Abfall des Blutdrucks kommen (siehe Abs. 4.8), auch als Folge von Wechselwirkungen mit CYP1A2-Hemmern und/oder Blutdrucksenkern (siehe Abs. 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln...“). Schwerwiegende Anzeichen für Blutdruckabfall wie Verlust des Bewusstseins und Kreislaufkollaps wurden ebenfalls beobachtet.

Absetz-Syndrom

Nach plötzlichem Absetzen von Sirdalud wurden eine „Rebound“-Hypertonie und Tachykardie beobachtet; dies trat bei chronischer Anwendung und/oder hohen Tagesdosen auf und/oder bei gleichzeitiger Anwendung von Blutdrucksenkern. In ausgeprägten Fällen könnte eine „Rebound“-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen. Tizanidin soll nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abs. 4.2 und Abs. 4.8).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Herz-Kreislaufinsuffizienz (besonders bei Bradykardie und Hypotonie), Koronarinsuffizienz, sowie auch bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten. Über Leberfunktionsstörungen im Rahmen einer Sirdalud-Therapie wurde 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 ≥ 12 mg/Tag erhalten und bei jenen Patienten, die eine klinische Symptomatik entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeutet (Nausea, Anorexie oder Müdigkeit).

Sollten sich nach 4 - 6 Wochen die erhöhten Werte der Serumtransaminasen (SGPT oder SGOT) ständig oberhalb des 3-fachen Normalbereiches befinden, ist von einer weiteren Behandlung mit Sirdalud abzusehen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) kann die systemische Exposition von Tizanidin auf das 6-fache ansteigen im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion. Daher wird empfohlen, die Behandlung mit 1 mal täglich 2mg zu beginnen (siehe Abs. 4.2 und 5.2). Dosissteigerungen sollten entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit in kleinen Schritten erfolgen. Wenn es zu keiner Verbesserung der Wirksamkeit kommt, sollte die Anfangsdosis pro Tag gesteigert werden, bevor die Einnahmehäufigkeit erhöht wird.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Dermatitis, Ausschlag, 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. Werden Anaphylaxie oder Angioödeme mit anaphylaktischem Schock oder Atemschwierigkeiten beobachtet, ist Sirdalud sofort abzusetzen und eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Bei Langzeittherapie, vor allem bei höherer Dosierung, sind regelmäßige Blutbild- und Nierenfunktionsuntersuchungen sowie EKG-Untersuchungen erforderlich. Eine anhaltende Muskelschwäche kann ein Absetzen von Sirdalud erforderlich machen.

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

Wichtige Informationen über einen bestimmten sonstigen Bestandteil von Sirdalud 4 mg-Tabletten

Sirdalud-Tabletten enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneistoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Aktivität von CYP1A2 hemmen, kann zum Anstieg der Serumspiegel von Tizanidin führen (siehe Abs. 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxacin, zwei starken CYP4501A2-Hemmern beim Menschen, ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxacin führte zu einem Anstieg der AUC von Tizanidin um das 33-Fache bzw. das 10-Fache (siehe Abs. 4.3). Dies kann zu einer klinisch signifikanten und verlängerten Hypotonie führen, zusammen mit Schläfrigkeit, Schwindel und einer Abnahme der Psychomotorik (siehe Abs. 4.4.). Eine gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit anderen CYP1A2-Hemmern wie z.B. einigen Antiarrhythmika (Amiodaron, Mexiletin, Propafenon), Cimetidin, einigen Fluorchinolonen (Enoxacin, Pefloxacin, Norfloxacin), Rofecoxib, oralen Kontrazeptiva und Ticlopidin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die erhöhten Serumspiegel von Tizanidin können zu den Symptomen einer Überdosierung führen, wie z.B. QT-Verlängerung (siehe auch Abs. 4.9). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin (in hohen Dosen) zusammen mit Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen können, wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneistoffen, für die bekannt ist, dass sie die CYP1A2-Aktivität induzieren, kann die Serumspiegel von Tizanidin herabsetzen. Verminderte Tizanidin-Serumspiegel können die therapeutische Wirkung von Sirdalud herabsetzen.

Blutdrucksenker

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antihypertensiva, inklusive Diuretika, kann Tizanidin gelegentlich zu Blutdruckabfall (siehe Abs. 4.4.) und Bradykardie führen. Bei einigen Patienten wurden nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin eine „Rebound“-Hypertonie und Tachykardie beobachtet, wenn gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel angewendet wurden. In außergewöhnlichen Fällen kann eine „Rebound“-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen (siehe Abs. 4.4 und 4.8).

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Sirdalud zusammen mit Rifampicin führt zu einer Abnahme der Tizanidin-Konzentrationen um 50%. Daher kann während einer Rifampicin-Behandlung die therapeutische Wirkung von Sirdalud vermindert sein; dies kann für einige Patienten klinisch signifikant sein. Eine gleichzeitige Verabreichung über lange Zeit sollte daher vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erwogen wird, kann eine vorsichtige Dosisanpassung (Steigerung) erforderlich sein.

Rauchen

Die Anwendung von Sirdalud führt bei männlichen Rauchern (>10 Zigaretten pro Tag) zu einer etwa 30%igen Abnahme der systemischen Tizanidin-Exposition. Eine Langzeitbehandlung von starken Rauchern kann daher höhere Dosierungen als üblich erforderlich machen.

Orale Kontrazeptiva

Pharmakokinetische Daten nach Einzel- und Mehrfachdosen von Tizanidin deuteten darauf hin, dass die Clearance von Tizanidin bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnahmen, um ungefähr 50 % reduziert war. Über klinisch signifikante Wechselwirkungen wurde in klinischen Studien nicht berichtet. Eine Dosisanpassung ist bei Patientinnen, die die Antibabypille einnehmen, in Betracht zu ziehen.

Alkohol

Während einer Behandlung mit Sirdalud sollte der Alkohol-Konsum herabgesetzt oder vermieden werden, da dies die Möglichkeit für Nebenwirkungen erhöhen kann (z.B. Sedierung und Hypotension). Die dämpfende Wirkung von Alkohol auf das ZNS kann durch Sirdalud verstärkt werden.

Andere

Sedativa, Hypnotika (z.B. Benzodiazepine oder Baclofen) und andere Arzneimittel wie Antihistaminika können auch die sedative Wirkung von Sirdalud verstärken.

Die Einnahme von Sirdalud sollte vermieden werden, wenn andere α_2 -adrenerge Agonisten (z.B. Clonidin) angewendet werden, da diese möglicherweise eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da nur beschränkte Erfahrungen mit der Anwendung von Sirdalud bei schwangeren Frauen vorliegen, sollte Sirdalud in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaftsschutz

Frauen im gebärfähigen Alter sollen sich vor Beginn der Behandlung einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Sirdalud und bis mindestens 1 Tag nach Behandlungsende eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Es werden bei Ratten geringe Mengen an Tizanidin in die Milch ausgeschieden. Da keine Daten für den Menschen vorliegen, sollen stillende Frauen kein Sirdalud erhalten.

Fertilität

Bei männlichen Ratten wurden bei einer Dosis von 10 mg/kg/Tag, bei weiblichen Ratten bei einer Dosis von 3 mg/kg/Tag keine Störungen der Fertilität beobachtet. Bei männlichen Ratten war die Fertilität bei einer Dosis von 30 mg/kg/Tag vermindert, bei weiblichen Ratten bei einer Dosis von 10 mg/kg/Tag. Basierend auf der Körperoberfläche entsprechen diese Dosierungen dem 6,7-Fachen bzw. dem 2,2-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 0,72 mg/kg beim Menschen. Bei diesen Dosierungen wurden beim Muttertier Effekte auf das Verhalten und klinische Anzeichen beobachtet, einschließlich einer ausgeprägten Sedierung, Gewichtsverlust und Ataxie.

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

Patienten, die Schläfrigkeit, Benommenheit oder Anzeichen für einen Blutdruckabfall entwickeln, sollten Aktivitäten, die eine hohe Aufmerksamkeit erfordern, wie z.B. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen, vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Anwendung niedriger Dosen, wie sie zur Behandlung schmerzhafter Muskelspasmen empfohlen werden, wurden Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Nausea, Magen-Darm-Beschwerden wie Diarrhoe und Obstipation und Erhöhung der Serum-Transaminasen beschrieben. Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leichter Art und vorübergehend.

Bei höheren Dosen, wie sie zur Behandlung der Spastizität empfohlen werden, treten die für niedrigere Dosen beschriebenen Nebenwirkungen häufiger und mit höherer Intensität auf, sind jedoch selten so schwerwiegend, dass ein Therapieabbruch erforderlich wird. Zusätzlich können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Hypotonie, Bradykardie, Muskelschwäche, Schlaflosigkeit, Schlafstörung, Halluzinationen, Hepatitis.

Außerdem können Akkommodationsstörungen, Ataxie, Verwirrheitszustände, Angstzustände, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Hautausschläge auftreten.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach Ihrer Häufigkeit angeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder einzelnen Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht.

Tabelle 1

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit, Schlafstörung
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schläfrigkeit, Schwindel
Nicht bekannt:	Dysarthrie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Sehr häufig:	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden
Häufig:	Nausea
Nicht bekannt:	Abdominalschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt:	Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Sehr häufig:	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit
Untersuchungen	
Häufig:	Blutdruckabfall, Erhöhung der Serum-Transaminasen

Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Sirdalud aus Spontanberichten und Literaturfällen berichtet (Tabelle 2). Da diese Ereignisse freiwillig aus einer Population unbekannter Größe berichtet wurden und Gegenstand von verschiedenen Faktoren sind, ist eine zuverlässige Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich (diese wird daher als nicht bekannt angegeben).

Tabelle 2

Erkrankungen des Immunsystems
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödeme und Urtikaria
Psychiatrische Erkrankungen

Halluzinationen, Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Vertigo

Gefäßerkrankungen

Synkope

Augenerkrankungen

Verschwommenes Sehen

Leber- und Gallenerkrankungen

Hepatitis, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Ausschlag, Erythem, Pruritus, Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie, Absetz-Syndrom

Absetz-Syndrom

Nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin wurden eine „Rebound“-Hypertonie und Tachykardie beobachtet, wenn Tizanidin chronisch und/oder in hohen Tagesdosen angewendet wurde und/oder gleichzeitig mit Blutdrucksenkern angewendet wurde. In außergewöhnlichen Fällen kann eine „Rebound“-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen (siehe Abs. 4.4 und Abs. 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 beschränkt. Bei einem Erwachsenen, der 400 mg Sirdalud einnahm, erfolgte die Genesung komplikationslos.

Symptome: Nausea, Erbrechen, Blutdruckabfall, QT-Verlängerung, Schwindel, Miosis, Atemnot, Koma, Unruhe, Schläfrigkeit.

Behandlung: Es empfiehlt sich, das eingenommene Arzneimittel durch wiederholte Verabreichung von hohen Dosen Aktivkohle auszuschleiden. Eine forcierte Diurese soll die Elimination von Sirdalud beschleunigen. Die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxantien, andere zentral wirkende Mittel

ATC-Code: M03BX02

Tizanidin ist ein zentral wirksames Skelettmuskelrelaxans mit Hauptangriffspunkt im Rückenmark. Es hemmt vorwiegend die für den übermäßigen Muskeltonus verantwortlichen polysynaptischen Mechanismen, indem es die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren aus den Interneuronen reduziert. Der Wirkstoff hat keinen Einfluss auf die neuromuskuläre Transmission.

Tizanidin ist sowohl gegen chronische Spastizität spinaler und cerebraler Genese als auch gegen akute schmerzhafte Muskelspasmen wirksam. Es reduziert den Widerstand gegen passive Bewegungen, lindert Spasmen und Klonus und verbessert die willkürliche Muskelkraft.

Die antispastische Aktivität (gemessen mit dem Ashworth Score und dem Pendulum Test) und die Nebenwirkungen (Herzfrequenz und Blutdruck) von Sirdalud stehen mit den Serumkonzentrationen von Tizanidin in Zusammenhang.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tizanidin wird rasch absorbiert. Die maximale Plasma-Konzentration wird nach ca. einer Stunde erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit der Tablette liegt bei durchschnittlich 34 % (CV 38%). Die relativ niedrige intraindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter (C_{max} und AUC) erlaubt eine zuverlässige individuelle Voraussage der Plasmaspiegel von Tizanidin nach oraler Gabe. Die mittlere maximale Plasma-Konzentration (C_{max}) beträgt für Tizanidin 12,3 ng/ml (CV 10%) und 15,6 ng/ml (CV 13%) nach Einzelgabe bzw. nach wiederholter Verabreichung von 4mg-Dosen.

Das pharmakokinetische Profil wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht klinisch relevant beeinflusst (bezogen auf 4 mg-Tabletten). Obwohl die C_{max} nach Einnahme der Tabletten und Nahrung ca. 1/3 höher ist, ist dies nicht als klinisch relevant anzusehen, die Absorption (AUC) wird nicht signifikant beeinflusst.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im steady state (V_{ss}) nach i.v.-Verabreichung beträgt 2,6 L/kg (CV 21%). Die Plasmaproteinbindung beträgt 30 %.

Biotransformation/Metabolisierung

Die Substanz wird vorwiegend (95%) in der Leber metabolisiert. Tizanidin wird in vitro hauptsächlich durch Cytochrom P 450 1A2 metabolisiert. Die Metaboliten sind praktisch inaktiv.

Elimination

Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (70 %). Die unveränderte Substanz wird nur in geringen Mengen (ca. 4,5 %) renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz liegt bei 2-4 Std.

Linearität

Tizanidin verfügt in einem Dosisbereich von 1 bis 20 mg über eine lineare Pharmakokinetik,

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nach Einnahme von 4 mg Tizanidin waren bei Patienten mit Niereninsuffizienz die maximalen Plasmaspiegel doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen und die terminale Halbwertszeit verlängerte sich auf ungefähr 14 Stunden, was zu einer wesentlich breiteren AUC führte (siehe "Dosierung").

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Mit dieser Population wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Da Tizanidin vorwiegend in der Leber durch CYP1A2-Enzyme metabolisiert wird, kann bei einer eingeschränkten

Leberfunktion die systemische Exposition erhöht sein. Sirdalud ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (s. Abs, 4.3).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Die pharmakokinetischen Daten für diese Population sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Ratten und Kaninchen mit einer Dosis von 3 mg/kg/Tag und bei Kaninchen mit einer Dosis von 30 mg/kg/Tag durchgeführte Reproduktionsstudien zeigten keinen Hinweis auf eine Teratogenität. Bei Ratten erhöhten Dosierungen von 10 und 30 mg/kg/Tag die Trächtigkeitsdauer bei weiblichen Ratten. Die prä- und postnatale Mortalität war erhöht und es wurde eine retardierte Entwicklung der Tiere beobachtet. Bei diesen Dosierungen zeigten die Muttertiere deutliche Anzeichen von Muskelentspannung und Sedierung. Basierend auf der Körperoberfläche entsprechen diese Dosierungen dem 6,7-Fachen bzw. dem 2,2-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 0,72 mg/kg beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid
Stearinsäure
Cellulose
Laktose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium), Umkarton aus Papier.
Packungen mit 30 bzw. 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

Sirdalud muss außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahrt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

Vertrieb: Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18196

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Dezember 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

11/2016

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept-, apothekenpflichtig