

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sirdalud 4 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält: 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**

Sirdalud wird angewendet zur Behandlung der 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

Sirdalud ist nur bei Erwachsenen indiziert.

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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Sirdalud Tabletten können mit oder ohne Essen eingenommen werden.

Spastizität infolge neurogener Störungen: Die initiale Tagesdosis soll 6 mg, auf drei Einzelgaben verteilt, nicht überschreiten. Diese Dosis kann schrittweise in halbwochentlichen 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 sollen 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, darf Sirdalud Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 einer 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 (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Sirdalud ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Obwohl Sirdalud weitgehend in der Leber metabolisiert wird, sind für diese Population nur begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Sirdalud wurde mit reversiblen abnormalen Leberfunktionstests in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4). 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Sirdalud ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Abbruch der Behandlung

Wenn die Behandlung mit 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 (siehe Abschnitt 4.4 und 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 (siehe Abschnitt 5.2)
- Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 und 4.4)
- Da ausreichende Erfahrungen bei Patienten im Alter < 18 Jahren bisher nicht vorliegen, darf Sirdalud diesen Patienten nicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Herz-Kreislaufinsuffizienz (besonders bei Bradykardie und Hypotonie), Koronarinsuffizienz, sowie auch bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten.

CYP-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Sirdalud mit starken CYP1A2-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

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 4.5).

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Hypotonie

Während der Behandlung mit Tizanidin kann es zu einem Abfall des Blutdrucks kommen (siehe Abschnitt 4.8), auch als Folge von Wechselwirkungen mit CYP1A2-Hemmern und/oder Blutdrucksenkern (siehe Abschnitt 4.5). 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 apoplektischen Insult führen. Sirdalud soll nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Leberfunktionsstörung

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 (wie unerklärbare 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 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 einmal täglich 2mg zu beginnen (siehe Abschnitt 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. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist Sirdalud kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

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 4mg-Tabletten enthalten 110 mg Laktose pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel 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 Abschnitt 5.2).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxacin führte zu einem Anstieg der AUC (area under curve) von Tizanidin um das 33-Fache bzw. das 10-Fache. Dies kann zu einer klinisch signifikanten und verlängerten Hypotonie führen, zusammen mit Schläfrigkeit, Schwindel und einer Abnahme der Psychomotorik.

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 Abschnitt 4.9). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin (in hohen Dosen) zusammen mit Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen können (wie z.B. Cisaprid, Amitriptylin, Azithromycin), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneistoffen, für die bekannt ist, dass sie die CYP1A2-Aktivität induzieren, kann die Serumspiegel von Tizanidin herabsetzen (siehe Abschnitt 5.2). Verminderte Tizanidin-Serumspiegel können die therapeutische Wirkung von Sirdalud herabsetzen.

Blutdrucksenker

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

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Sirdalud zusammen mit Rifampicin, einem CYP1A2 Induktor, 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 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, soll Sirdalud in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko (siehe Abschnitt 5.3).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen ihren Schwangerschaftsstatus mit einem Schwangerschaftstest vor Beginn einer Behandlung mit Sirdalud abklären. Sie müssen darauf hingewiesen werden, dass Tierstudien durchgeführt wurden, die zeigen, dass Sirdalud für den sich entwickelnden Fötus schädlich ist. Es wird empfohlen, eine effektive Verhütungsmethode (Methoden mit einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von < 1%) während der Behandlung mit Sirdalud, sowie mindestens 1 Tag nach Behandlungsende anzuwenden.

Stillzeit

Es werden bei Ratten geringe Mengen an Tizanidin in die Muttermilch ausgeschieden. Da keine Daten für den Menschen vorliegen, soll vor einer Behandlung mit Sirdalud abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sirdalud auf die menschliche Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder einzelnen Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht.

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Schlafstörung	Häufig
	Halluzinationen, Verwirrtheit, Angstzustände	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindel	Sehr häufig
	Kopfschmerzen, Dysarthrie	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Bradykardie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Häufig
	Synkope	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Appetitlosigkeit)	Sehr häufig
	Nausea	Häufig
	Abdominalschmerzen, Erbrechen	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, Leberversagen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ausschlag, Erythem, Dermatitis	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	Muskelschwäche, Ataxie	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Häufig
	Asthenie, Absetz-Syndrom	Nicht bekannt
Untersuchungen	Blutdruckabfall, Erhöhung der Serum-Transaminasen	Häufig

Absetz-Syndrom

Nach plötzlichem Absetzen von Sirdalud 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 Abschnitt 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 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 gibt Hinweise darauf, dass durch die Stimulierung von präsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren gehemmt wird, welche die N-methyl-D-aspartat-(NMDA-)Rezeptoren aktivieren. Dadurch wird die für den übermäßigen Muskeltonus verantwortliche polysynaptische Signalübertragung an den Interneuronen des Rückenmarks gehemmt und der übermäßige Muskeltonus verringert. Zusätzlich zu seinen muskelrelaxierenden Eigenschaften hat Tizanidin auch eine moderate zentrale analgetische Wirkung.

Tizanidin ist sowohl gegen chronische Spastizität spinaler und cerebraler Genese als auch gegen akute schmerzhaftes 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 Variationskoeffizient 38 %) aufgrund des umfangreichen First-Pass-Metabolismus.

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 4 mg-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 Stunden nach Verabreichung von Sirdalud.

Linearität

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

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25ml/min waren 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 (durchschnittlich etwa 6-fachen) führte (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Die pharmakokinetischen Daten für diese Population sind begrenzt.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tizanidin.

Ethnizität

Der Einfluss der Ethnizität auf die Pharmakokinetik von Tizanidin wurde nicht untersucht.

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.

Reproduktionstoxizität

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.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Siliciumdioxid

Stearinsäure

Cellulose

Laktose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im jeweiligen Importland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Entsprechend der im jeweiligen Importland festgelegten Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Aluminium), Umkarton aus Papier.

Packungen mit 30 bzw. 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orifarm GmbH, Fixheider Str. 4, 51381 Leverkusen, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18196-P5

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept-, apothekenpflichtig