

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tizanidine Ascend 2 mg tabletten
Tizanidine Ascend 4 mg tabletten
Tizanidine Ascend 6 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tizanidine Ascend 2 mg tabletten:

Elke tablet bevat 2 mg tizanidine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 30,00 mg lactose.

Tizanidine Ascend 4 mg tabletten:

Elke tablet bevat 4 mg tizanidine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 60,00 mg lactose.

Tizanidine Ascend 6 mg tabletten:

Elke tablet bevat 6 mg tizanidine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 90,00 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Tizanidine Ascend 2 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde tabletten met breukstreep aan één zijde en de inscriptie “2” onder “TN” aan de andere zijde

Tizanidine Ascend 4 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde tabletten met kruisbreukstreep aan één zijde en de inscriptie “4” onder “TN” aan de andere zijde

De Tizanidine Ascend 4 mg tablet kan in twee gelijke helften worden gedeeld.

Tizanidine Ascend 6 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde tabletten met breukstreep aan één zijde en de inscriptie “6” onder “TN” aan de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tizanidine Ascend is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Neurogene spierspasmen en spasticiteit secundair aan:

- multiple sclerose
- schade aan het ruggenmerg, veroorzaakt door degeneratieve, inflammatoire of traumatische processen
- schade aan de hersenen, veroorzaakt door vasculaire processen, hersentrauma of op vroege kinderleeftijd (infantiele hersenverlamming).

Tizanidine Ascend 2 mg tabletten & Tizanidine Ascend 4 mg tabletten:

Perifeer geïnduceerde pijnlijke spierspanning:

- geassocieerd met statische en functionele aandoeningen van de wervelkolom (cervicale, thoracale en lumbale syndromen)
- na chirurgische interventies, bijv. als gevolg van een discuss hernia, of degeneratieve gewrichtsaandoening van de heup (coxartrose).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tizanidine heeft een smalle therapeutische index en een hoge interpatiënt variabiliteit in plasmaconcentraties van tizanidine. Daarom is het belangrijk de dosis individueel aan te passen volgens de noodzaak van de patiënt.

Een lage startdosis van 2 mg driemaal daags kan het risico op bijwerkingen verminderen. De dosis moet geleidelijk en voorzichtig worden verhoogd overeenkomstig de noodzaak van de individuele patiënt. De tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

Perifeer geïnduceerde pijnlijke spierspanning (Tizanidine Ascend 2 mg tabletten & Tizanidine Ascend 4 mg tabletten)

3 maal daags, overeenkomend met dagelijkse doses van 6-12 mg tizanidine.

In ernstige gevallen kan een extra dosis van 2-4 mg tizanidine worden ingenomen, bij voorkeur 's avonds laat om het sedatieve effect te verminderen.

Neurogene spasticiteit

In het algemeen mag de dagelijkse dosis initieel niet groter zijn dan 6 mg tizanidine.

De dagelijkse dosis mag stapsgewijs met 2 tot 4 mg tizanidine met tussenperiodes van een halve of hele week verhoogd worden.

Doorgaans ligt de optimale dagelijkse dosis tussen 12 en 24 mg tizanidine, verdeeld in 3 of 4 enkelvoudige doses met gelijke tussenperiodes.

Bij langdurig gebruik is de optimale dagelijkse dosis voor de meeste patiënten 12 mg tizanidine per dag, verdeeld in 3 doses met gelijke tussenperiodes.

De totale dagelijkse dosis mag niet groter zijn dan 36 mg.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min) moet de behandeling worden gestart met eenmaal daags een 2 mg tablet. De dosis moet in kleine stappen worden verhoogd in overeenstemming met de verdraagbaarheid en het therapeutische effect. Indien de werkzaamheid

verbeterd moet worden, wordt aanbevolen eerst de eenmaal daagse dosis langzaam te verhogen voordat de frequentie van toediening wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Tizanidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Voor deze patiëntengroep zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar, hoewel tizanidine voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2). Het gebruik van tizanidine wordt in verband gebracht met reversibele abnormaliteiten in de leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Tizanidine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. De startdosis moet zo laag mogelijk zijn en moet met voorzichtigheid in kleine stappen worden verhoogd, in overeenstemming met de verdraagbaarheid en werkzaamheid.

Pediatrische patiënten

Vanwege de beperkte gegevens wordt tizanidine niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Ervaring met tizanidine bij ouderen is beperkt. Farmacokinetische gegevens duiden erop dat in sommige gevallen bij oudere patiënten de klaring via de nieren significant verminderd kan zijn. In die gevallen moet tizanidine met voorzichtigheid worden toegediend. Daarom wordt aanbevolen de behandeling te starten met de laagste dosis. De dosering moet met kleine stappen worden verhoogd, in overeenstemming met de verdraagbaarheid en werkzaamheid.

Staken van de behandeling

Indien de behandeling moet gestaakt worden, moet de dosis langzaam worden verlaagd, met name bij patiënten die gedurende lange tijd hoge doses hebben gebruikt. Dit is om het risico op reboundhypertensie en -tachycardie te voorkomen of te verminderen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tizanidine Ascend wordt altijd op hetzelfde tijdstip van de dag ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Tizanidine Ascend mag niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2)
- gelijktijdig gebruik van tizanidine met sterke remmers van cytochroom P450 1A2, zoals fluvoxamine of ciprofloxacin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

CYP-remmers

Gelijktijdig gebruik van tizanidine met cytochroom P450 1A2-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Voorzichtigheid is geboden indien tizanidine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Hypotensie

Hypotensie kan voorkomen tijdens een behandeling met tizanidine (zie rubriek 4.8) en ook als gevolg van interacties met cytochroom P450 1A2-remmers en/of antihypertensiva (zie rubriek 4.5). Ernstige manifestaties van hypotensie zoals verlies van bewustzijn en syncope zijn waargenomen.

Cardiovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening en kransslagaderaandoening. Regelmatige ECG-monitoring wordt aanbevolen tijdens een behandeling met tizanidine.

Onttrekkingssyndroom

Reboundhypertensie en -tachycardie zijn waargenomen na plotseling staken van de behandeling met tizanidine, wanneer het langdurig werd gebruikt en/of in hoge dagelijkse doseringen en/of gelijktijdig met antihypertensiva. In extreme gevallen kan reboundhypertensie leiden tot een cerebrovasculair accident. Daarom mag tizanidine niet abrupt worden gestaakt, maar moet het geleidelijk worden afgebouwd (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Leverfunctiestoornis

Hepatische disfunctie is gemeld in verband met tizanidine, maar meestal bij dagelijkse doses van meer dan 12 mg. Daarom wordt aanbevolen dat de leverfunctie maandelijks wordt gecontroleerd gedurende de eerste vier maanden bij patiënten die doses van 12 mg en hoger krijgen en bij patiënten die klinische symptomen ontwikkelen die duiden op hepatische disfunctie zoals onverklaarbare nausea, anorexie of vermoeidheid.

De behandeling met tizanidine moet gestaakt worden indien de serumspiegels van SGPT (serumglutamaatpyruvaattransaminase) en/of SGOT (serumglutamaatoxaalacetaattransaminase) voortdurend (ook bij daaropvolgende controles) hoger zijn dan driemaal de bovengrens van het normale bereik.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 25 ml/min kan de systemische blootstelling aan tizanidine 6 maal hoger zijn dan bij een patiënt met een normale nierfunctie. Daarom wordt aanbevolen de behandeling te starten met 2 mg tizanidine eenmaal daags (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De dosering moet met kleine stappen worden verhoogd, in overeenstemming met de verdraagbaarheid en werkzaamheid. Indien de werkzaamheid moet verbeterd worden, wordt aanbevolen eerst de eenmaal daagse dosis langzaam te verhogen voordat de frequentie van toediening wordt verhoogd.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties, angio-oedeem, dermatitis, huiduitslag, urticaria, pruritus en erytheem, zijn gemeld in verband met tizanidine. Nauwlettende monitoring van de patiënt gedurende 1 tot 2 dagen na de eerste dosis wordt aanbevolen. In geval van anafylactische reacties of angio-oedeem met anafylactische shock of ademhalingsproblemen, moet de behandeling met tizanidine onmiddellijk worden gestaakt en moeten gepaste therapeutische maatregelen worden genomen.

Myasthenia gravis

Bij patiënten met myasthenia gravis (toegenomen vermoeibaarheid van de spraak-, kauw- en slikspiers evenals de musculus levator palpebrae superioris) mag tizanidine alleen worden voorgeschreven nadat de arts de voordelen en risico's zorgvuldig in overweging heeft genomen.

Epilepsie

Patiënten met epilepsie kunnen tizanidine voorgeschreven krijgen indien epilepsie bij hen optimaal onder controle is met anticonvulsiva.

Hulpstoffen

Tizanidine Ascend tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cytochroom P450-remmers

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de activiteit van cytochroom P450 1A2 remmen, kunnen de plasmaspiegels van tizanidine verhogen (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van tizanidine met fluvoxamine of ciprofloxacin, beide CYP450 1A2-remmers bij mensen, is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4), aangezien dit leidde tot een respectievelijk 33-voudige en 10-voudige toename van de AUC van tizanidine. Klinisch significante en langdurige hypotensie kan voorkomen in combinatie met somnolentie, duizeligheid en een afname van de psychomotorische activiteit (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van tizanidine met andere remmers van CYP450 1A2 zoals bepaalde antiaritmica (amiodaron, mexiletine, propafenon), cimetidine, bepaalde fluorochinolonen (enoxacin, pefloxacin, norfloxacin), rofecoxib, orale anticonceptiva of ticlopidine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De verhoogde bloedspiegels van tizanidine kunnen leiden tot symptomen van overdosering zoals verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.9). Gelijktijdig gebruik van een hoge dosis tizanidine met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, wordt niet aanbevolen.

Cytochroom P450-inductoren

Gelijktijdige toediening van tizanidine met cytochroom P450 1A2-inductoren kan leiden tot een daling van de bloedspiegels van tizanidine (zie rubriek 5.2). De verlaagde bloedspiegels van tizanidine kunnen leiden tot een verminderd therapeutisch effect van tizanidine.

Antihypertensiva/diuretica

Gelijktijdig gebruik van tizanidine met antihypertensiva, met inbegrip van diuretica, kan soms leiden tot een grotere daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4) en bradycardie. Bij sommige patiënten werden reboundhypertensie en -tachycardie waargenomen na abrupt staken van de behandeling met tizanidine indien gelijktijdig gebruikt met antihypertensiva. In extreme gevallen kan reboundhypertensie leiden tot een cerebrovasculair accident (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Centraal werkende middelen/alcohol

Gelijktijdig gebruik van centraal werkende middelen, zoals psychoactieve middelen, sedativa, hypnotica zoals benzodiazepinen of baclofen, deels ook analgetica, anesthetica, of ook antihistaminica, kan leiden tot een onderlinge versterking van de sedatieve effecten. Dit geldt in het bijzonder ook voor gelijktijdige consumptie van alcohol. Alcohol kan de effecten op een onvoorspelbare wijze veranderen en versterken. Daarom moet het gebruik van alcohol tot een minimum worden beperkt of worden vermeden tijdens een behandeling met tizanidine.

Andere spierrelaxantia

In combinatie met andere spierrelaxantia kan er een onderlinge versterking van het effect zijn.

Rifampicine

Gelijktijdig gebruik van tizanidine met rifampicine leidt tot een afname van 50% van de tizanidineconcentraties. Daarom kan het therapeutische effect van tizanidine verminderd zijn tijdens een behandeling met rifampicine. Bij sommige patiënten kan dit klinisch significant zijn. Gelijktijdig gebruik gedurende een lange periode moet vermeden worden. Een voorzichtige dosisaanpassing (verhoging) kan noodzakelijk zijn als gelijktijdig gebruik overwogen wordt.

Roken

Toediening van tizanidine aan mannelijke rokers (> 10 sigaretten/dag) leidt tot een daling van ongeveer 30% van de systemische blootstelling aan tizanidine. Een langdurige behandeling met tizanidine bij mannelijke zware rokers kan hogere dan de gemiddelde doses noodzakelijk maken.

Andere mogelijke interactie

Het gebruik van tizanidine moet vermeden worden met gelijktijdige toediening van andere alfa-2-adrenerge agonisten (zoals clonidine) vanwege hun mogelijk aanvullende hypotensieve effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Seksueel actieve vrouwen die op een leeftijd zijn dat ze zwanger kunnen worden, wordt geadviseerd om voorafgaand aan een behandeling met tizanidine een zwangerschapstest te doen. Vrouwen die op een leeftijd zijn dat ze zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één dag na de behandeling met tizanidine (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Tot op heden is er slechts zeer beperkte ervaring met het gebruik van tizanidine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Tizanidine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tizanidine noodzakelijk maakt.

Vrouwen die op een leeftijd zijn dat ze zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één dag na de behandeling met tizanidine.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tizanidine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Fysisch-chemische gegevens duiden echter op uitscheiding in de moedermelk. Bij ratten komt tizanidine in de melk terecht. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Tizanidine mag niet worden ingenomen door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten duiden op een vermindering van de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het is niet bekend of dit relevant is voor mensen.

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

Dit geneesmiddel kan slaperigheid, duizeligheid of andere tekenen of symptomen van hypotensie veroorzaken, ook wanneer het zoals voorgeschreven wordt gebruikt. Hierdoor is het vermogen om zich actief in het verkeer te begeven of machines te bedienen verminderd. Dit geldt in grotere mate in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegegevens: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen een orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, de meest voorkomende bijwerking eerst. Binnen een frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, angio-oedeem en urticaria

Psychische stoornissen

<i>Vaak:</i>	Insomnie, slaapverstoringen
<i>Zelden:</i>	Hallucinaties
<i>Niet bekend:</i>	Verwarring, angsttoestanden

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Slaperigheid, duizeligheid

Niet bekend: Hoofdpijn, dysartrie

Oogaandoeningen

Niet bekend: Wazig zien, accommodatieafwijking

Hartaandoeningen

Vaak: Bradycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: Hypertensie

Niet bekend: Syncope

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Gastro-intestinale stoornissen (bijv. anorexie, braken, droge mond)

Vaak: Nausea

Niet bekend: Buikpijn, braken

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Hepatitis, leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Huiduitslag, erytheem, pruritus, dermatitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Spierzwakte

Niet bekend: Ataxie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Vermoeidheid

Niet bekend: Asthenie, onttrekkingssyndroom

Onderzoeken

Vaak: Lichte daling van de bloeddruk, tijdelijke stijging van transaminasen

Bij lagere doses, zoals die worden gebruikt bij de behandeling van perifere pijnlijke spierspasmen, zijn slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, droge mond, hypotensie, nausea, gastro-intestinale stoornissen en stijging van transaminasen gemeld als bijwerkingen, maar deze waren doorgaans licht en van voorbijgaande aard.

Bij hogere doses, zoals die worden gebruikt bij de behandeling van spasticiteit, kwamen de bijwerkingen gemeld voor lagere doses vaker voor en waren ze ernstiger, maar ze waren zelden zo ernstig dat de behandeling moest worden gestaakt. De volgende bijwerkingen kunnen ook voorkomen: hypotensie, bradycardie, spierzwakte, insomnie, slaapverstoringen, hallucinaties, hepatitis, accommodatieafwijkingen, ataxie, verwarring, angst.

Ontwenningverschijnselen

Reboundhypertensie en -tachycardie zijn waargenomen na plotseling staken van de behandeling met tizanidine, wanneer het langdurig was gebruikt en/of in hoge dagelijkse doseringen en/of gelijktijdig met antihypertensiva. In extreme gevallen kan reboundhypertensie leiden tot een cerebrovasculair accident (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdoseringen met tizanidine zijn slechts in geïsoleerde gevallen gemeld. Herstel vond plaats zonder incidenten, met inbegrip van het herstel van een patiënt die 400 mg tizanidine had ingenomen.

Het is niet bekend wat de dodelijke dosis is van tizanidine bij mensen. Na een zelfmoorddosis van 100 tabletten van 4 mg tizanidine (400 mg tizanidine) kwamen longinsufficiëntie met Cheyne-Stokes-ademhaling, miose en coma voor.

Symptomen van acute overdosering

Nausea, braken, hypotensie, QTc-verlenging, duizeligheid, rusteloosheid, miose, somnolentie, ademnood, coma.

Behandeling van intoxicaties

1. Eliminatie van de werkzame stof met maagspoelen, herhaalde toediening van actieve kool en geforceerde diurese.
2. Symptomatische behandeling.

Er is geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Tizanidine is een centraal werkend myotonolyticum/antispasmodicum waarvan het belangrijkste aangrijpingspunt in het ruggenmerg ligt. Het heeft voornamelijk een remmend effect op de polysynaptische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de excessieve spiertonus. De werkzame stof heeft geen effect op neuromusculaire transmissie.

Tizanidine wordt goed verdragen en is effectief tegen zowel acute pijnlijke spierspasmen als chronische spasticiteit van spinale en cerebrale origine. Het vermindert de resistentie tegen passieve bewegingen, en verlicht spasmen en clonus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tizanidine wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 1 tot 2 uur na toediening bereikt. Tizanidine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Het wordt *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2. De metabolieten zijn vrijwel inactief. De onveranderde stof en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren (ongeveer 70% van de dosis). De eliminatiehalfwaardetijd van tizanidine is 3 tot 5 uur. De plasma-eiwitbinding is gering (30%). De biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Bij patiënten met een creatinineklaring < 25 ml/min werden maximale gemiddelde plasmaspiegels vastgesteld die tweemaal zo hoog waren als bij gezonde vrijwilligers en was de terminale halfwaardetijd verlengd tot ongeveer 10 uur.

De farmacokinetische gegevens duiden erop dat de klaring via de nieren verminderd kan zijn bij oudere patiënten. In die gevallen moet tizanidine met voorzichtigheid worden gebruikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Acute toxiciteit

De LD₅₀ van tizanidine na orale toediening werd vastgesteld op > 200 mg/kg (muis en rat) en > 90 mg/kg (konijn).

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Onderzoeken naar chronische toxiciteit zijn uitgevoerd bij honden gedurende één jaar en bij ratten gedurende twee jaar. Veranderingen op een electrocardiogram (ECG) (verlenging van het QT-interval) zijn waargenomen bij de hond. Retinale degeneratie en cornea-opaciteit zijn waargenomen bij de rat. De “niet-toxische” dosis is minder dan 0,45 mg/kg/dag p.o. bij honden en minder dan 1 mg/kg/dag p.o. bij ratten.

Mutageen en carcinogeen potentieel

In oudere onderzoeken met bacteriën en bij muizen zijn er geen aanwijzingen voor een mutageen effect. Er zijn geen recentere onderzoeken beschikbaar.

Verder zijn er resultaten beschikbaar van carcinogeniciteitstests bij muizen (18 maanden) en ratten (24 maanden).

Reproductietoxiciteit

Verminderde vruchtbaarheid is waargenomen bij een dosis die overeenkomt met 2 maal en 7 maal de therapeutische dosis (op basis van lichaamsoppervlak) bij respectievelijk vrouwelijke en mannelijke ratten. Het effect was omkeerbaar na het staken van de behandeling. De vruchtbaarheid van de F1-generatie werd niet nadelig beïnvloed.

In onderzoeken naar de reproductie bij ratten bij een dosis van 3 mg/kg/dag en bij konijnen bij 30 mg/kg/dag waren er geen aanwijzingen voor teratogeniciteit. Een dosis van 100 mg/kg kon niet worden geanalyseerd vanwege ernstige maternale toxiciteit. Doses van meer dan 2 maal de therapeutische dosis (op basis van lichaamsoppervlak) leidden tot vertraagde ontwikkeling, wat werd weerspiegeld in een verminderd gewicht van de foetus en enigszins vertraagde groei van het skelet. In een onderzoek naar embryotoxiciteit bij konijnen werden geen overeenkomende effecten waargenomen.

In pre-/postnatale onderzoeken bij ratten werden een langere dracht en een hoger percentage doodgeboorten evenals een toegenomen postnatale mortaliteit waargenomen bij toediening kort voor de geboorte (bij 2 maal de therapeutische dosis op basis van lichaamsoppervlak). Dit is het gevolg van het spierrelaxerend en sedatief effect, waardoor de geboorte en de zorg van de jongen worden verstoord.

Bij ratten is aangetoond dat het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- PVC/ACLAR blisterverpakking van 10, 20, 30, 50 en 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Ascend GmbH
c/o Pollux Business Center GmbH
Sebastian-Kneipp-Straße 41
60439 Frankfurt am Main
Duitsland

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

Tizanidine Ascend 2 mg tabletten	RVG 133361
Tizanidine Ascend 4 mg tabletten	RVG 133363
Tizanidine Ascend 6 mg tabletten	RVG 133364

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST