

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizanidin-TEVA[®] 2 mg Tabletten

Tizanidin-TEVA[®] 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tizanidin-TEVA[®] 2 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 2 mg Tizanidin (als Hydrochlorid)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 57,91 mg Lactose

Tizanidin-TEVA[®] 4 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 4 mg Tizanidin (als Hydrochlorid)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 115,82 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tizanidin-TEVA[®] 2 mg Tabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Tabletten, 6 mm Durchmesser mit Prägung „T2“ auf der einen Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Tizanidin-TEVA[®] 4 mg Tabletten:

Weiß bis cremefarbene, bikonvexe, runde Tabletten, 9 mm Durchmesser mit Prägung „T4“ auf der einen Seite und Kreuzbruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Spastizität in Zusammenhang mit Multipler Sklerose oder mit Schädigungen des Rückenmarks durch Verletzungen oder krankhafte Prozesse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Wirkung von Tizanidin auf die Spastik ist innerhalb 2 - 3 Stunden nach der Einnahme am größten und es hat eine relativ kurze Wirkdauer. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Einnahme sollten daher individuell angepasst werden, und Tizanidin sollte entsprechend den Bedürfnissen des Patienten in mehreren Einzeldosen, bis zu 3- bis 4-mal täglich eingenommen werden. Es gibt beträchtliche Unterschiede im Ansprechen einzelner Patienten, so dass eine vorsichtige Dosiseinstellung erforderlich ist.

Es sollte darauf geachtet werden, die Dosis, die die gewünschte therapeutische Wirkung hat, nicht zu überschreiten.

Üblicherweise wird mit einer Anfangsdosis von 2 mg begonnen, die in maximal halbwochentlichen Schritten um jeweils 2 mg erhöht werden kann. Der optimale therapeutische Effekt wird in der Regel mit einer Tagesdosis zwischen 12 und 24 mg erreicht, die in 3 oder 4 gleich großen Dosen eingenommen wird. Einzeldosen sollten 12 mg nicht überschreiten. Die Gesamttagesdosis sollte 36 mg nicht überschreiten.

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) können bei therapeutischen Dosen auftreten, aber diese können durch eine langsame Dosissteigerung minimiert werden, so dass sie für den überwiegenden Teil der Patienten keinen limitierenden Faktor darstellen.

Absetzen der Behandlung

Ist ein Absetzen der Behandlung erforderlich, sollte die Dosis, insbesondere bei Patienten, die über einen langen Zeitraum hohe Dosen erhalten haben, langsam reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Erfahrung bei älteren Patienten ist begrenzt und die Anwendung von Tizanidin wird nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig überwiegt. Die pharmakokinetischen Daten lassen vermuten, dass die renale Clearance bei älteren Patienten bis zu 3-fach verringert sein kann.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen mit Tizanidin bei Patienten unter 18 Jahren sind begrenzt. Die Anwendung von Tizanidin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) sollte die Behandlung mit 2 mg einmal täglich begonnen werden, gefolgt von einer langsamen Dosissteigerung bis zum Erreichen der wirksamen Dosis. Die Dosiserhöhung sollte je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit in Schritten von maximal 2 mg erfolgen. Es ist ratsam, zunächst langsam die einmal tägliche Dosierung zu steigern, bevor die Anzahl der täglichen Einnahmen erhöht wird. Die Nierenfunktion ist, wie für diese Patientengruppe angemessen, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Tizanidin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tizanidin kann mit oder ohne Essen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die Anwendung von Tizanidin bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist kontraindiziert, da Tizanidin überwiegend in der Leber metabolisiert wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP1A2-Hemmern, wie z. B. Fluvoxamin oder Ciprofloxacin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cytochrom-P450(CYP)-Hemmer

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

Hypotonie

Während der Behandlung mit Tizanidin sowie durch Wechselwirkungen mit CYP1A2-Hemmern und/oder blutdrucksenkenden Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.5) kann es zum Auftreten einer Hypotonie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Erscheinungsformen einer Hypotonie wie Bewusstseinsverlust und Kreislaufkollaps wurden beobachtet.

Absetzerscheinungen

Nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin wurden, wenn es über einen langen Zeitraum, und/oder in hohen Tagesdosen, und/oder gleichzeitig mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet wurde, eine Rebound-Hypertonie und Tachykardie beobachtet. In Extremfällen kann die Rebound-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Insult führen. Tizanidin sollte nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion benötigen unter Umständen eine niedrigere Dosierung; daher ist bei der Anwendung von Tizanidin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- oder Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen, Koronarinsuffizienz oder Leber- oder Nierenerkrankungen ist Vorsicht geboten. Regelmäßige klinische Labor- und EKG-Untersuchungen werden während der Behandlung mit Tizanidin empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

Über Leberfunktionsstörungen wurde in Zusammenhang mit Tizanidin berichtet. Es wird empfohlen, für alle Patienten vor der Behandlung einen Leberfunktionstest durchzuführen, um die Ausgangswerte festzulegen und vorbestehende Lebererkrankungen oder eine stark eingeschränkte Leberfunktion auszuschließen. Bei allen Patienten und besonders bei Patienten, die Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie unerklärliche Übelkeit, Anorexie oder Müdigkeit, sollte die Leberfunktion während der ersten 4 Monate der Behandlung monatlich überwacht werden. Die Behandlung mit Tizanidin sollte abgesetzt werden wenn die SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase)- und/oder SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase)-Spiegel konstant über dem 3-fachen des oberen Normwertes liegen. Tizanidin ist bei Patienten mit Symptomen einer möglichen Hepatitis oder bei Auftreten eines Ikterus abzusetzen.

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 Angioödem mit anaphylaktischem Schock oder Atembeschwerden beobachtet, ist Tizanidin sofort abzusetzen und eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Myasthenie gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte Tizanidin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt verabreicht werden.

Epilepsie

Tizanidin sollte nur bei Patienten mit gut kontrollierter Epilepsie angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen die Aktivität von CYP1A2 hemmen, kann zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Tizanidin führen (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxacin, beides CYP1A2 Hemmer beim Menschen, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da sie zu einem 33- bzw. 10-fachen Anstieg der Tizanidin AUC führen. Dies kann zu einer klinisch relevanten und lang anhaltenden Hypotonie führen, die sich in Schläfrigkeit, Schwindel und verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit äußert (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit anderen CYP1A2-Hemmern, wie z. B. einige Antiarrhythmika (Amiodaron, Mexiletin, Propafenon), Cimetidin, einige Fluorochinolone (Enoxacin, Pefloxacin, Norfloxacin), Rofecoxib, oralen Kontrazeptiva und Ticlopidin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten, wenn Tizanidin mit Substanzen verordnet wird, die nachweislich das QT-Intervall verlängern. Eine EKG-Überwachung kann sinnvoll sein.

Antihypertonika

Da Tizanidin eine Hypotonie hervorrufen kann, verstärkt es unter Umständen die Wirkung von Antihypertonika, einschließlich Diuretika; daher ist bei Patienten, die Arzneimittel zur Blutdrucksenkung erhalten, Vorsicht geboten. Ebenso ist Vorsicht geboten, wenn Tizanidin zusammen mit Beta-Rezeptorenblockern oder Digoxin angewendet wird, da diese Kombination eine Hypotonie oder Bradykardie verstärken kann. Bei einigen Patienten wurde nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin, das in Kombination mit Antihypertonika angewendet wurde, eine Rebound-Hypertonie und eine Tachykardie beobachtet. In Extremfällen kann die Rebound-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Insult führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Pharmakokinetische Daten nach Einzel- und Mehrfachdosen von Tizanidin weisen darauf hin, dass die Clearance von Tizanidin bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnehmen, um ca. 50 % verringert sein kann. Obwohl keine spezifischen pharmakokinetischen Studien zur Untersuchung von möglichen Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und Tizanidin durchgeführt wurden, sollte die Möglichkeit des klinischen Ansprechens und/oder von Nebenwirkungen bei niedrigeren Tizanidin-Dosen in Betracht gezogen werden, wenn Tizanidin Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, verordnet wird. In klinischen Studien wurde über keine signifikanten Wechselwirkungen berichtet.

Alkohol oder zentral wirksame Stoffe wie Antipsychotika, Sedativa, Hypnotika, Analgetika, Anästhetika oder Antihistaminika können die sedierende Wirkung von Tizanidin verstärken.

Andere Muskelrelaxantien

Die gleichzeitige Verabreichung von Tizanidin mit anderen Muskelrelaxantien führt zu verstärkten Wirkungen.

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 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 erforderlich sein.

Rauchen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitGebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, vor der Behandlung mit Tizanidin einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Tag nach der Behandlung mit Tizanidin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tizanidin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tizanidin-Teva darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tizanidin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Obwohl nur eine geringe Menge an Tizanidin in die Muttermilch von Tieren übergeht, sollte Tizanidin von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

Fertilität

Fertilitätsuntersuchungen in Tierstudien zeigten eine Verminderung der Fruchtbarkeit bei männlichen und weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3). Klinische Daten liegen nicht vor. Die Relevanz für den Menschen ist unbekannt.

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

Tizanidin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Patienten, bei denen Benommenheit oder Schwindel auftreten, sollten darauf hingewiesen werden, keine Tätigkeiten auszuführen, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden unten nach Organklassen entsprechend folgender Häufigkeitsangaben unterteilt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tizanidin-TEVA[®] 2 mg/4 mg Tabletten

teva

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödeme und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit, Schlafstörung
	Selten	Halluzinationen*
	Nicht bekannt	Verwirrtheit, Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Müdigkeit**, Schwindel**
	Nicht bekannt	Kopfschmerzen, Ataxie, Dysarthrie
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie, Tachykardie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
	Nicht bekannt	Über verlängerte QT-Zeiten wurde in Postmarketing-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.9)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckabfall**
	Nicht bekannt	Synkope
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit **, gastrointestinale Störungen**
	Häufig	Übelkeit **
	Nicht bekannt	Abdominalschmerzen, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Pruritus, Ausschlag
	Nicht bekannt	Dermatitis, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue**
	Häufig	Absetz-Syndrom: Rebound-Hypertonie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
	Nicht bekannt	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	vorübergehender Anstieg der Serumtransaminasen

* Halluzinationen sind selbstlimitierend ohne deutliche Anzeichen einer Psychose. Sie traten ausnahmslos bei Patienten auf, die gleichzeitig potenziell halluzinogene Substanzen, wie z. B. Antidepressiva einnahmen.

** Bei langsamer Steigerung der Tizanidin-Dosis sind diese Nebenwirkungen üblicherweise nicht so stark, dass ein Abbrechen der Behandlung erforderlich wäre.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die klinischen Erfahrungen sind begrenzt. In einem Fall nahm ein Erwachsener 400 mg Tizanidin ein und erholte sich ohne besondere Ereignisse. Er war mit Mannitol und Furosemid behandelt worden.

Die tödliche Dosis von Tizanidin beim Menschen ist nicht bekannt. Nach einer in suizidaler Absicht eingenommenen Dosis von 100 Tabletten Tizanidin 4 mg (400 mg Tizanidin) traten respiratorische Insuffizienz mit Cheyne-Stokes-Atmung, Miosis und Koma auf.

Symptome

Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Bradykardie, QT-Verlängerung, Schwindel, Miosis, Atemnot, Koma, Ruhelosigkeit, Schläfrigkeit.

Behandlung

Allgemeine unterstützende Maßnahmen sind indiziert; zusätzlich ist zu versuchen, noch nicht resorbierten Wirkstoff mittels einer Magenspülung oder wiederholter Gaben hochdosierter Aktivkohle aus dem Gastrointestinaltrakt zu entfernen. Auf ausreichende Hydrierung des Patienten ist zu achten. Ansonsten ist symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskel- und Skelettsystem; Muskelrelaxantien, zentral wirkende Mittel; andere zentral wirkende Mittel

ATC-Code: M03BX02

Tizanidin ist ein zentral wirkendes Skelettmuskelrelaxans. Es wirkt hauptsächlich auf das Rückenmark, wo es den vorliegenden Studienergebnissen zufolge die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren stimuliert und dadurch die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren hemmt, die sonst die N-methyl-D-aspartat-(NMDA)Rezeptoren stimulieren würden. Die polysynaptische Signalübertragung am spinalen Neuronenübergang, die für den überschießenden Muskeltonus verantwortlich ist, wird somit unterbunden und der Muskeltonus reduziert. Tizanidin übt keine direkte Wirkung auf Skelettmuskeln, neuromuskuläre Übergänge oder monosynaptische spinale Reflexe aus. Neben seinen muskelrelaxierenden Eigenschaften hat Tizanidin auch eine moderate, zentrale analgetische Wirkung.

Beim Menschen verringert Tizanidin den pathologisch erhöhten Muskeltonus einschließlich des Widerstands gegen passive Bewegung, und es lindert schmerzhaften Spasmus und Klonus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tizanidin wird rasch resorbiert; der maximale Plasmaspiegel wird ca. 1 Stunde nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Tizanidin wird nur zu ca. 30 % an Plasmaproteine gebunden. In Tierstudien passierte es in hohem Maße die Blut-Hirn-Schranke. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_{GG}) im Gleichgewichtszustand nach intravenöser Gabe lag bei 2,6 l/kg.

Biotransformation

Tizanidin wird zwar gut resorbiert, jedoch begrenzt der First-pass-Stoffwechsel die Plasmaverfügbarkeit auf 34 % der intravenösen Dosis. Tizanidin wird in der Leber rasch und umfassend abgebaut. Tizanidin wird *in vitro* vorwiegend durch Cytochrom P450 1A2 metabolisiert.

Elimination

Die Stoffwechselprodukte werden primär über die Nieren eliminiert (ca. 70 % der verabreichten Dosis) und scheinen inaktiv zu sein.

Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs beträgt ca. 53 % nach einer Einzeldosis von 5 mg und ca. 66 % nach einer dreimal täglichen Gabe von 4 mg. Die Eliminationshalbwertszeit von Tizanidin aus dem Plasma der Patienten beträgt 2 - 4 Stunden.

Linearität

Im Dosisbereich von 4 bis 20 mg verläuft die Pharmakokinetik von Tizanidin linear. Aufgrund der geringen intraindividuellen Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter (C_{max} und AUC) sind die Plasmaspiegel nach oraler Einnahme zuverlässig vorhersehbar.

Eigenschaften bei bestimmten Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Parameter von Tizanidin sind nicht geschlechtsabhängig.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) lag der maximale Plasmaspiegel doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden, und die terminale Halbwertszeit verlängerte sich auf rund 14 Stunden. So waren auch die AUC-Werte erheblich höher (durchschnittlich rund 6-fach erhöht; siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Tizanidin besitzt ein geringes Maß an akuter Toxizität. Anzeichen einer Überdosierung wurden bei Tieren nach Einzeldosen > 40 mg/kg beobachtet und stehen mit der pharmakologischen Aktivität der Substanz in Zusammenhang.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die toxischen Wirkungen von Tizanidin hängen vorwiegend mit seiner pharmakologischen Aktivität zusammen. In Studien an Nagetieren zur subchronischen und chronischen Gabe von Dosen von 24 und 40 mg/kg pro Tag führte die α_2 -agonistische Wirkung zur Stimulation des Zentralnervensystems mit z. B. motorischer Erregung, Aggressivität, Tremor und Krämpfen.

Anzeichen einer zentral vermittelten Muskelrelaxation, z. B. Sedierung und Ataxie, traten in Studien zur subchronischen und chronischen oralen Verabreichung niedrigerer Dosen an Hunden häufig auf. Solche im Zusammenhang mit der myotonolytischen Aktivität des Wirkstoffs stehenden Symptome wurden in einer 13-wöchigen Hundestudie zur Gabe von 1 - 4 mg/kg pro Tag sowie einer 52-wöchigen Hundestudie zur Gabe von 1,5 mg/kg pro Tag beobachtet.

Eine Verlängerung des QT-Intervalls sowie Bradykardie traten in chronischen Toxizitätsstudien an Hunden bei Dosen ab 1,0 mg/kg pro Tag auf.

Retinale Atrophie und Hornhauttrübung wurden in Studien zur chronischen Toxizität bei Ratten beobachtet. Die höchste Dosis ohne beobachtete unerwünschte Wirkungen lag bei der Ratte unter 1 mg/kg/Tag.

In mehreren Toxizitätsstudien war unter höheren Dosen ein leichter Anstieg der Lebertransaminasen im Serum zu verzeichnen, der nicht durchgängig mit histopathologischen Veränderungen in der Leber assoziiert war.

Genotoxizität

Verschiedene *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Tizanidin.

Kanzerogenes Potential

Zwei Langzeitstudien an Mäusen (78 Wochen) und Ratten (104 Wochen) mit in der Nahrung verabreichten Dosen bis zu 9 mg/kg pro Tag (Ratten) bzw. bis zu 16 mg/kg pro Tag (Mäuse) ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial. Bei diesem Dosisniveau, das dem Rückgang der Wachstumsrate zufolge der maximal verträglichen Dosis entspricht, waren keine therapiebedingten neoplastischen oder prä-neoplastischen Pathologien zu beobachten.

Reproduktionstoxizität

Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei einer Dosis beobachtet, die dem 2- bzw. dem 7-Fachen der therapeutischen Dosis (basierend auf Körperoberfläche) bei weiblichen bzw. männlichen Ratten entspricht. Die Wirkung war nach Absetzen der Behandlung reversibel. Die Fertilität der F1-Generation war nicht beeinträchtigt.

Bei trächtigen Ratten und Kaninchen traten unter Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag Tizanidin keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte auf. Dosen von 10 - 100 mg/kg/Tag waren jedoch bei den Ratten maternaltoxisch und bewirkten fetale Entwicklungsverzögerungen in Form von geringerem Fetalgewicht und verzögerter skelettaler Ossifikation.

Bei weiblichen Ratten, deren Behandlung von vor der Begattung bis zur Laktation oder von der späten Trächtigkeit bis zum Absetzen der Jungtiere dauerte, traten dosisabhängige (10 und 30 mg/kg pro Tag) Verlängerungen der Tragezeit sowie Dystokien auf, die zu einem Anstieg der fetalen Mortalität und Entwicklungsverzögerungen führten. Diese Auswirkungen wurden der pharmakologischen Wirkung von Tizanidin zugeschrieben. Bei einer Dosis von 3 mg/kg pro Tag waren keine Auswirkungen auf die Entwicklung zu beobachten, allerdings trat bei den behandelten Muttertieren eine sedierende Wirkung auf.

Der Übertritt von Tizanidin und/oder seinen Metaboliten in die Milch von Nagetieren ist beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Stearinsäure

Tizanidin-TEVA[®] 2 mg/4 mg Tabletten

teva

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen mit 20, 50, 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tizanidin-TEVA[®] 2 mg Tabletten
69631.00.00

Tizanidin-TEVA[®] 4 mg Tabletten
69632.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. November 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig