

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tizanidine 2 mg Focus Care, tabletten  
Tizanidine 4 mg Focus Care, tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### Tizanidine 2 mg tabletten

Elke tablet bevat 2 mg tizanidine (overeenkomend met 2,29 mg tizanidinehydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 106,79 mg lactosemonohydraat en 11,76 mg sucrose.

#### Tizanidine 4 mg tabletten

Elke tablet bevat 4 mg tizanidine (overeenkomend met 4,57 mg tizanidinehydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 104,51 mg lactosemonohydraat en 11,76 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

#### Tizanidine 2 mg tabletten

Wit tot geelachtig gekleurde, ronde en biconvexe tabletten met aan één zijde een breukstreep en een diameter van ongeveer 8 mm.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

#### Tizanidine 4 mg tabletten

Wit tot geelachtig gekleurde, ronde en biconvexe tabletten met aan één zijde een kruisvormige breukstreep en een diameter van ongeveer 8 mm.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld, in helften of in kwarten.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1. Therapeutische indicaties**

##### **Spasmen van de skeletmusculatuur**

- samenhangend met statische en functionele aandoeningen van de wervelkolom (cervicale en lumbale syndromen);
- na chirurgische interventies aan het bewegingsapparaat, bijv. bij een discus-hernia of bij gewrichtsaandoeningen van de heup.

##### **Spasticiteit ten gevolge van neurologische aandoeningen, zoals**

- bij multipale sclerose, chronische myelopathie, degeneratieve aandoeningen van het ruggenmerg, cerebrovasculaire accidenten en cerebrale verlamingsverschijnselen.

## 4.2. Dosering en wijze van toediening

Tizanidine heeft een nauwe therapeutische breedte en een hoge inter-patiënt variabiliteit in tizanidine plasmaconcentraties, hierdoor is het belangrijk de dosering individueel in te stellen.

Een lage startdosis van 2 mg driemaal daags kan de kans op bijwerkingen verminderen. Verhogingen van de doseringen dienen voorzichtig te gebeuren overeenkomstig de behoefte van de individuele patiënt en de therapeutische response.

### Dosering

#### **Spasmen van de skeletmusculatuur**

De aanbevolen dosering is driemaal daags 2-4 mg. In ernstige gevallen kan een extra dosis van 2-4 mg worden genomen, bij voorkeur 's avonds laat om het sedatief effect te verminderen.

#### **Spasticiteit ten gevolge van neurologische aandoeningen**

De initiële dagdosering dient niet groter te zijn dan 6 mg, verdeeld over 3 doses. Deze dosering mag met intervallen van een halve of een hele week stapsgewijs met 2-4 mg verhoogd worden. De optimale therapeutische respons wordt gewoonlijk bereikt bij een dosering tussen 12 en 24 mg per dag, in 3-4 gelijke doses over de dag verdeeld. De maximaal aanbevolen dosering van 36 mg per dag mag niet worden overschreden.

### Speciale populaties

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van tizanidine bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar. Tizanidine kan niet worden aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.8).

#### *Ouderen*

Ervaring met tizanidine bij ouderen is beperkt.

Bij deze patiëntengroep moet de startdosis zo laag mogelijk zijn en moet deze in kleine stappen worden verhoogd, afhankelijk van de verdraagbaarheid en werkzaamheid.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min) moet de behandeling worden gestart met 2 mg eenmaal daags met een langzame opbouw om de effectieve dosis te bereiken. Doseringverhogingen moeten in stappen van niet meer dan 2 mg te gebeuren, afhankelijk van de verdraagbaarheid en effectiviteit. Als de werkzaamheid moet worden verbeterd, is het raadzaam om de eenmaal daagse dosis langzaam te verhogen voordat de frequentie van toediening wordt verhoogd. Bij deze patiënten moet de nierfunctie zo nodig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Tizanidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Van deze patiëntengroep zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. Tizanidine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever (zie rubriek 5.2). Het gebruik ervan gaat gepaard met reversibele afwijkingen in de leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Tizanidine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. De aanvangsdosis moet zo laag mogelijk zijn en moet in kleine stappen worden verhoogd, afhankelijk van de verdraagbaarheid en werkzaamheid.

#### *Staken van de behandeling*

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

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### 4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Gelijktijdig gebruik van tizanidine met sterke CYP1A2-remmers, zoals fluvoxamine of ciprofloxacine (zie rubriek 4.5).

### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### CYP1A2-remmers

Vanwege mogelijke geneesmiddelinteracties is tizanidine gecontra-indiceerd bij patiënten die krachtige CYP1A2-remmers gebruiken, zoals fluvoxamine of ciprofloxacine (zie rubriek 4.3).

Bijwerkingen zoals hypotensie, bradycardie of overmatige slaperigheid kunnen optreden wanneer tizanidine wordt ingenomen met andere CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden, tenzij de noodzaak voor behandeling met tizanidine klinisch evident is. In een dergelijk geval moet tizanidine met voorzichtigheid worden gebruikt.

#### Hypotensie

Tizanidine is een  $\alpha_2$ -adrenerge agonist die hypotensie kan veroorzaken. Syncope is gemeld in het postmarketing gebruik. De kans op significante hypotensie kan mogelijk worden geminimaliseerd door de dosis langzaam op te bouwen en door de aandacht te vestigen op tekenen en symptomen van hypotensie voordat de dosis wordt verhoogd. Bovendien kunnen patiënten die van een liggende naar een vaste rechtopstaande positie bewegen een verhoogd risico lopen op hypotensie en orthostatische effecten (zie rubriek 4.5).

#### Ontwenningverschijnselen

Ontwenningverschijnselen zijn onder meer rebound hypertensie, tachycardie en hypertonie. Om het risico op deze reacties te minimaliseren, met name bij patiënten die gedurende lange perioden (9 weken of langer) hoge doses (20 tot 28 mg per dag) hebben gebruikt of die mogelijk gelijktijdig met narcotica worden behandeld, dient de dosis langzaam te worden verlaagd (2 tot 4 mg per dag).

#### Leverinsufficiëntie

Aangezien hepatische dysfunctie gerapporteerd is in relatie tot het gebruik van tizanidine, maar zelden bij dagelijkse doses tot 12 mg, wordt aanbevolen dat leverfunctietesten maandelijks worden gemonitord gedurende de eerste 4 maanden van de behandeling bij patiënten die 12 mg of meer krijgen. Tevens geldt dit voor patiënten, bij wie zich klinische symptomen ontwikkelen, die hepatische dysfunctie suggereren, zoals onverklaarbare misselijkheid, anorexie of vermoeidheid. De behandeling met tizanidine dient te worden gestaakt indien het serumniveau van SGPT (glutaminezuurpyrodruivenzuurtransaminase) en/of SGOT (serumglutamineoxaalazijnzuurtransaminase) voortdurend boven driemaal de bovengrens van het normale bereik blijft. Tizanidine moet worden stopgezet bij patiënten met symptomen die overeenkomen met hepatitis of bij wie geelzucht optreedt.

#### Cardiovasculaire-, nier- of leveraandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, coronaire hartziekte of nier- of leveraandoeningen. Regelmatige klinische laboratorium- en ECG-monitoring wordt aanbevolen tijdens de behandeling met tizanidine.

#### Nierinsufficiëntie

Tizanidine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min), aangezien de klaring met meer dan 50% is verminderd. Bij deze patiënten moeten tijdens de opbouw de individuele doses worden verlaagd. Als hogere doses nodig

zijn, moeten de individuele doses worden verhoogd in plaats van de doseringsfrequentie. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden of de toename van de ernst van de vaak voorkomende bijwerkingen (droge mond, slaperigheid, asthenie en duizeligheid) als indicatoren van mogelijke overdosering (zie rubriek 4.2).

#### Sedatie

Tizanidine kan sedatie veroorzaken, wat de dagelijkse activiteit kan verstoren. In studies met meerdere doses bereikte de prevalentie van patiënten met sedatie een piek na de eerste week van de opbouw en bleef daarna stabiel gedurende de duur van de onderhoudsfase van de studie.

#### Hallucinaties / Psychotisch-achtige symptomen

Het gebruik van tizanidine is in verband gebracht met hallucinaties. Gevormde, visuele hallucinaties of wanen zijn gemeld bij 5 van de 170 patiënten (3%) in twee Noord-Amerikaanse gecontroleerde klinische onderzoeken. De meeste patiënten waren zich ervan bewust dat de gebeurtenissen niet echt waren. Eén patiënt ontwikkelde een psychose in verband met de hallucinaties. Eén patiënt van deze 5 bleef problemen houden gedurende ten minste 2 weken na stopzetting van tizanidine. Stopzetting moet worden overwogen bij patiënten die hallucinaties ontwikkelen.

#### Overgevoeligheidsreacties

Tizanidine kan anafylaxie veroorzaken. Tekenen en symptomen, waaronder ademhalingsproblemen, urticaria en angio-oedeem van de keel en tong zijn gemeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige allergische reacties en moeten worden geïnstrueerd om te stoppen met tizanidine en onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze zich voordoen.

#### Tizanidine tabletten bevatten lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Tizanidine tabletten bevatten sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### CYP1A2-remmers

Gelijktijdig gebruik van tizanidine met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine of ciprofloxacine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Fluvoxamine of ciprofloxacine verhoogt de blootstelling aan tizanidine respectievelijk met een factor 10 tot 33. De hypotensieve en sedatieve effecten van tizanidine kunnen aanzienlijk toenemen.

Gelijktijdig gebruik van tizanidine met andere CYP1A2-remmers kan leiden tot een duidelijke verhoging van de serumspiegels van tizanidine (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Daarom moet het gelijktijdige gebruik van tizanidine met andere CYP1A2-remmers, zoals sommige anti-aritmica (amiodaron, mexiletine, propafenon en verapamil), cimetidine, famotidine, sommige fluoroquinolonen (enoxacine, pefloxacine, norfloxacine), rofecoxib, aciclovir en ticlopedine, worden ontraden. Als het gebruik ervan klinisch noodzakelijk is, moeten de patiënten nauwlettend worden gecontroleerd. Als bijwerkingen zoals hypotensie, bradycardie of overmatige slaperigheid optreden, moet de behandeling met tizanidine worden verminderd of stopgezet.

#### Orale anticonceptiva

Gecombineerde hormonale anticonceptiva verhogen de tizanidine spiegels matig en kunnen de bijwerkingen ervan versterken. Als gelijktijdig gebruik klinisch noodzakelijk is en als bijwerkingen zoals hypotensie, bradycardie of overmatige slaperigheid optreden, moet de behandeling met tizanidine worden verminderd of stopgezet.

CYP1A2-inductorenIn tegenstelling tot CYP1A2-remmers, kunnen CYP1A2-inductoren leiden tot een

verlaging van de serumspiegels van tizanidine.

#### Rifampicine

Rifampicine lijkt slechts een zwakke tot matige inductor van CYP1A2 te zijn. De klinische relevantie is onduidelijk. Een kleine dosisverhoging kan nodig zijn als rifampicine wordt gegeven aan degenen die de vastgestelde doses tizanidine gebruiken.

#### Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het gelijktijdig gebruik van meer dan één geneesmiddel dat het QT-interval verlengt, verhoogt het risico op Torsade de Pointes. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van tizanidine.

#### Antihypertensiva

Aangezien tizanidine hypotensie kan veroorzaken, kan het het effect van antihypertensiva, waaronder diuretica, versterken en daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die bloeddrukverlagende producten gebruiken.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer tizanidine gelijktijdig wordt gebruikt met  $\beta$ -adrenoceptorblokkers of digoxine, aangezien de combinatie hypotensie of bradycardie kan versterken (zie rubriek 4.4).

#### Overige CZS-depressiva

De sedatieve effecten van tizanidine met CZS-depressiva (bijv. benzodiazepines, opioïden, tricyclische antidepressiva) kunnen additief zijn. Controleer patiënten die tizanidine gebruiken met een ander CZS-depressivum op symptomen van overmatige sedatie.

#### Alcohol

Alcohol verhoogt de totale hoeveelheid geneesmiddel in de bloedbaan na een dosis tizanidine. Dit ging gepaard met een toename van bijwerkingen van tizanidine. De CZS-onderdrukkende effecten van tizanidine en alcohol zijn additief.

#### Roken

Roken verlaagt de plasmaspiegels van tizanidine.

### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

De veiligheid van tizanidine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.

Daarom mag tizanidine niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen, tenzij het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico.

#### Borstvoeding

De veiligheid van tizanidine bij zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die tizanidine krijgen, is niet bekend. Tizanidine en/of zijn metabolieten zijn gevonden in de melk van knaagdieren (zie rubriek 5.3). Daarom mag tizanidine niet worden gebruikt bij moeders die borstvoeding geven, tenzij het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico.

#### Vruchtbaarheid

Voortplantingsonderzoeken bij ratten en konijnen geven aan dat tizanidine geen embryonaal of teratogeen potentieel heeft, maar bij maternaal toxische doses van 10-100 mg/kg per dag kan tizanidine de ontwikkeling van de foetus vertragen vanwege de farmacodynamische effecten.

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

Tizanidine heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die slaperigheid of duizeligheid ervaren, dienen te worden afgeraden activiteiten te

ondernemen die een hoge mate van alertheid vereisen.

#### 4.8. Bijwerkingen

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veel bijwerkingen bleken dosisgerelateerd te zijn en langzame opbouw van doses lijkt de frequentie van optreden te verminderen.

Bij lage doses, zoals aanbevolen voor de verlichting van pijnlijke spierspasmen, zijn slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, droge mond, verlaagde bloeddruk, misselijkheid, gastro-intestinale stoornissen en verhoogde leverenzymen gemeld, meestal als milde en voorbijgaande bijwerkingen.

Bij de hogere doseringen die worden aanbevolen voor de behandeling van spasticiteit, zijn de bijwerkingen die bij lage doseringen worden gemeld frequenter en meer uitgesproken, maar zelden ernstig genoeg om stopzetting van de behandeling te vereisen.

##### b. Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel toont de frequenties van bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en postmarketingervaring. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem-/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				Infecties Rinitis Faryngitis
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>				Overgevoeligheidsreacties inclusief anafylaxie, angio-oedeem en urticaria <sup>(1)</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>	Slaapstoornissen Slapeloosheid			Verwarring <sup>(1)</sup> Nervositeit Hallucinaties <sup>(1)</sup>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Somnolentie Slaperigheid <sup>(2)</sup> Duizeligheid <sup>(2)</sup> Vermoeidheid <sup>(2)</sup>		Hoofdpijn Ataxie Dyskinesie Dysartrie Syncope <sup>(1)</sup> Vertigo <sup>(1)</sup>
<i>Oogaandoeningen</i>				Accommodatiestoornissen Wazig zien <sup>(1)</sup>
<i>Hartaandoeningen</i>		Bradycardie Tachycardie		QT-verlenging <sup>(1)</sup>
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypotensie <sup>(2)</sup>		
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Droge mond <sup>(2)</sup> Gastro-intestinale stoornissen <sup>(2)</sup>	Misselijkheid <sup>(2)</sup>		Braken Buikpijn Constipatie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Hepatitis <sup>(1)</sup> Leverfalen <sup>(1)</sup>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				Pruritus <sup>(1)</sup> Uitslag <sup>(1)</sup> Dermatitis <sup>(1)</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en</i>	Spierzwakte			

Systeem-/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>bindweefselaandoeningen</i>				
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				Pollakisurie Urineweginfectie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				Anorexie Asthenie <sup>(1)</sup> Ontwenning- verschijnselen <sup>(1)</sup> Griepachtige verschijnselen
<i>Onderzoeken</i>		Afname in bloeddruk	Verhoogde leverenzymen	
<sup>(1)</sup> Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketingervaringen. <sup>(2)</sup> Bij een langzame opbouw van de dosis tizanidine zijn deze effecten gewoonlijk niet ernstig genoeg om stopzetting van de behandeling te vereisen.				

### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hallucinaties

De hallucinaties zijn zelfbeperkend, zonder bewijs van psychose, en zijn stevast opgetreden bij patiënten die gelijktijdig potentieel hallucinogene stoffen gebruikten, b.v. antidepressiva.

#### Ontwenningverschijnselen

Rebound-hypertensie en tachycardie zijn waargenomen na plotseling stopzetten van tizanidine, wanneer het chronisch werd gebruikt, en/of in hoge dagelijkse doseringen, en/of gelijktijdig met antihypertensiva. In extreme gevallen kan rebound-hypertensie leiden tot cerebrovasculair accident (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### d. Pediatrie patiënten

Meldingen van spontane bijwerkingen werden vergeleken in een database met klinische bijwerkingen voor kinderen ( $\leq 16$  jaar;  $n = 99$ ) en volwassenen ( $> 16$  jaar;  $n = 1.153$ ). De algehele veiligheid van tizanidine in de pediatrie groep leek goed; het bijwerkingenprofiel verschilde echter van dat bij volwassenen. De meest voorkomende klassen van ongewenste voorvallen bij kinderen waren psychiatrische stoornissen (52,5%), gevolgd door aandoeningen van het zenuwstelsel (29,3%) en gastro-intestinale stoornissen (16,2%), terwijl de meest voorkomende klassen van bijwerkingen bij volwassenen het zenuwstelsel waren (42,4%), algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (28,6%) en gastro-intestinale stoornissen (21,3%). Ernstige bijwerkingen kwamen aanzienlijk minder vaak voor bij kinderen dan bij volwassenen (19,2% vs 45,9%).

#### **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](http://www.lareb.nl).

### **4.9. Overdosering**

Klinische ervaring is beperkt. In één geval, waarbij een volwassen patiënt 400 mg tizanidine had ingenomen, verliep het herstel probleemloos.

#### Symptomen

Misselijkheid, braken, hypotensie, bradycardie, QT-verlenging, duizeligheid, miosis, ademhalingsmoeilijkheden, coma, rusteloosheid en slaperigheid kunnen voorkomen.

## Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen zijn geïndiceerd en er moet worden geprobeerd de ingenomen stof uit het maag-darmkanaal te verwijderen door middel van maagspoeling of door herhaalde toediening van hoge doses actieve kool. De patiënt moet goed gehydrateerd zijn, aangezien geforceerde diurese naar verwachting de eliminatie van tizanidine zal versnellen. Verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

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

Het exacte werkingsmechanisme van tizanidine is niet volledig opgehelderd. Er wordt aangenomen dat de farmacodynamische effecten van tizanidine voornamelijk verband houden met de  $\alpha_2$ -adrenerge agonistische eigenschappen ervan, hoewel de imidazoline receptorbinding een rol kan spelen. Het overheersende effect van tizanidine lijkt presynaptisch op te treden in het ruggenmerg door de afgifte van de exciterende aminozuren glutamaat en aspartaat uit het presynaptische uiteinde van spinale interneuronen te verminderen. Er is enig bewijs van postsynaptische werking op excitatoire aminozuurreceptoren.

Bij mensen vermindert tizanidine de pathologisch verhoogde spiertonus, inclusief weerstand tegen passieve bewegingen en verlicht het pijnlijke spasmen en clonus.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Tizanidine wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 1 uur na toediening bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 34% wegens het sterke first-pass metabolisme. De gemiddelde maximum plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van tizanidine is 12,3 ng/ml en 15,6 ng/ml na respectievelijk een enkele en herhaalde toediening van 4 mg tizanidine. Gelijktijdig gebruik van voedsel heeft geen relevante invloed op het farmacokinetisch profiel van tizanidine. Voedsel verhoogt  $C_{max}$  met ongeveer een derde, maar heeft geen effect op de mate van absorptie (AUC). De verhoging van  $C_{max}$  wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

#### Distributie

Het gemiddelde steady-state verdelingsvolume (VSS) na i.v. toediening is 2,6 l/kg. De plasma-eiwitbinding is 30%. Tizanidine heeft een lineaire farmacokinetiek in het dosisbereik van 1 tot 20 mg.

#### Biotransformatie

Tizanidine wordt snel en voor een groot gedeelte (ongeveer 95%) gemetaboliseerd door de lever. Tizanidine wordt in vitro hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP1A2. De metabolieten lijken inactief te zijn.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van tizanidine uit plasma is 2 tot 4 uur. De metabolieten worden primair via de nieren uitgescheiden (ca. 70% van de dosis). Slechts een klein deel van de werkzame stof wordt onveranderd via de urine uitgescheiden (ca. 4,5%).

## Speciale patiëntengroepen

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 25 ml/min) werden maximale gemiddelde plasmaspiegels gevonden die twee keer hoger lagen dan bij gezonde vrijwilligers. Tevens was de terminale halfwaardetijd tot ca. 14 uur verlengd, resulterend in een aanzienlijke (gemiddeld ca. 6-voudige) verhoging van de biologische beschikbaarheid (AUC).

### *Leverinsufficiëntie*

Met deze populatie werden geen specifieke studies uitgevoerd. Omdat tizanidine voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd door CYP1A2 kan leverinsufficiëntie leiden tot verhoogde systemische blootstelling. Tizanidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met significante leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van tizanidine is niet onderzocht. Omdat tizanidine uitgebreid wordt gemetaboliseerd in de lever, zou leverinsufficiëntie naar verwachting significante effecten hebben op de farmacokinetiek van tizanidine.

### *Pediatrische populatie*

Tizanidine is niet geëvalueerd bij pediatriese patiënten.

### *Ouderen (ouder dan 65 jaar)*

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd om leeftijdseffecten te onderzoeken. Een cross-studievergelijking van farmacokinetische gegevens na toediening van een enkelvoudige dosis van 6 mg tizanidine toonde aan dat jongere proefpersonen het geneesmiddel 4 keer sneller oplosten dan oudere proefpersonen.

## **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 naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Tizanidine is in de melk van zogende ratten terechtgekomen met een melk-tot-bloedconcentratieverhouding van 1,8:1.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Voorgegelatineerd zetmeel (mais)  
Macrogol 4000  
Stearinezuur  
Sucrose  
Magnesiumstearaat

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige PVC/PVdC/PVC-aluminium blisterverpakkingen met 10, 30, 60, 90, 100 of 120 tabletten.

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

**6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.  
Westzijde 416  
1506 GM Zaandam

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tizanidine 2 mg Focus Care, tabletten	RVG 130118
Tizanidine 4 mg Focus Care, tabletten	RVG 130119

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2022.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft rubriek 6.3: 4 september 2023.