

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Sirdalud® 2 mg Tabletten
 Sirdalud® 4 mg Tabletten
 Sirdalud® 6 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Sirdalud 2 mg Tabletten

1 teilbare Tablette enthält: 2,288 mg Tizanidinhydrochlorid (entsprechend 2 mg Tizanidin)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 80 mg Lactose, wasserfrei.

Sirdalud 4 mg Tabletten

1 teilbare Tablette enthält: 4,576 mg Tizanidinhydrochlorid (entsprechend 4 mg Tizanidin)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 110 mg Lactose, wasserfrei.

Sirdalud 6 mg Tabletten

1 teilbare Tablette enthält: 6,864 mg Tizanidinhydrochlorid (entsprechend 6 mg Tizanidin)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 80 mg Lactose, wasserfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Cremefarbene, runde Tabletten mit folgenden Prägungen:

Sirdalud 2 mg Tabletten

Einseitige Bruchrille mit der Prägung „O“ bzw. „Z“ auf jeder Tablettenhälfte.

Sirdalud 4 mg Tabletten

Einseitige Kreuz-Bruchrille und rückseitiger Prägung „RL“.

Sirdalud 6 mg Tabletten

Einseitige Bruchrille und der Prägung „X“ bzw. „F“ auf jeder Tablettenhälfte.

Die 2-mg- und die 4-mg-Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Sirdalud 2 mg Tabletten, Sirdalud 4 mg Tabletten

Peripher bedingte schmerzhafte Muskelverspannungen:

- bei statischen und funktionellen Wirbelsäulenbeschwerden (Zervikal-, Thorakal- und Lumbalsyndrome),
- nach Operationen, z.B. wegen Bandscheibenvorfall (Diskushernie) oder degenerativer Hüftgelenkerkrankungen (Coxarthrose).

Sirdalud 2 mg Tabletten, Sirdalud 4 mg Tabletten, Sirdalud 6 mg Tabletten

Neurogene Muskelspasmen und Spastizität als Folge von:

- Multipler Sklerose,

- Schädigungen des Rückenmarks durch degenerative, entzündliche oder traumatische Prozesse,
- Schädigungen des Gehirns durch Gefäßprozesse, Hirntraumen oder im frühen Kindesalter (infantile Zerebralparese).

Sirdalud ist nur bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sirdalud hat eine geringe therapeutische Breite und eine von Patient zu Patient hohe Variabilität bzgl. der Tizanidin-Plasmakonzentrationen. Dies führt dazu, dass die Einstellung der Dosis wesentlich ist, um den Bedürfnissen der Patienten Rechnung zu tragen.

Eine niedrige Dosis von 3-mal täglich 2 mg kann das Risiko von Nebenwirkungen minimieren. Die Dosis sollte gemäß den Bedürfnissen des einzelnen Patienten vorsichtig gesteigert werden.

Behandlung peripher bedingter schmerzhafter Muskelverspannungen

3-mal täglich 1–2 Tabletten Sirdalud 2 mg Tabletten

oder

3-mal täglich ½ – 1 Tablette Sirdalud 4 mg Tabletten.

Das entspricht Tagesdosen von 6 bis 12 mg Tizanidin.

In schweren Fällen kann eine zusätzliche Dosis von 1–2 Tabletten Sirdalud 2 mg bzw. ½ – 1 Tablette Sirdalud 4 mg eingenommen werden, vorzugsweise abends, um die Sedierung zu minimieren.

Behandlung neurogener spastischer Zustände

Im Allgemeinen sollte die Tagesdosis anfangs 3-mal 2 mg Tizanidin (3-mal 1 Tablette Sirdalud 2 mg oder 3-mal ½ Tablette Sirdalud 4 mg) nicht überschreiten; eine Erhöhung der Tagesdosis um 2–4 mg Tizanidin (1–2 Tabletten Sirdalud 2 mg oder ½ – 1 Tablette Sirdalud 4 mg) kann in halb- oder einwöchigen Abständen erfolgen.

Die optimale Tagesdosis liegt im Allgemeinen zwischen 12 und 24 mg Tizanidin, verteilt auf 3 oder 4 Einzelgaben in gleichem Abstand, z. B.:

- 3-mal täglich 1 Tablette Sirdalud 4 mg (12 mg Tizanidin) oder
- 4-mal täglich 1 Tablette Sirdalud 4 mg (16 mg Tizanidin) oder
- 3-mal täglich 1 Tablette Sirdalud 6 mg (18 mg Tizanidin) oder
- 4-mal täglich 1 Tablette Sirdalud 6 mg (24 mg Tizanidin).

In der Langzeitanwendung beträgt die optimale Tagesdosis für die Mehrzahl der Patienten 3-mal täglich 1 Tablette Sirdalud 4 mg (d. h. 12 mg Tizanidin/Tag).

Eine Gesamtdosis von 36 mg Tizanidin pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit 1 Tablette Sirdalud 2 mg einmal täglich einzuleiten. Eine Dosissteigerung sollte in kleinen Schritten je nach Verträglichkeit und therapeutischer Wirkung er-

folgen. Wenn die Wirksamkeit verbessert werden muss, empfiehlt es sich, zuerst die einmal tägliche Dosierung zu steigern, bevor die Anzahl der täglichen Verabreichungen erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Sirdalud bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl Sirdalud in hohem Ausmaß in der Leber metabolisiert wird, sind nur begrenzt Daten für diese Population verfügbar (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Sirdalud wurde mit reversiblen Auffälligkeiten in Leberfunktionstests assoziiert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Sirdalud sollte bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden und jede Behandlung sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Im Anschluss sollten Dosissteigerungen mit Vorsicht und in Abhängigkeit von der Verträglichkeit beim Patienten erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Sirdalud wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund begrenzter Datenlage.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Die Erfahrung mit Sirdalud bei älteren Patienten ist begrenzt. Die pharmakokinetischen Daten lassen vermuten, dass die renale Clearance bei älteren Patienten in einigen Fällen erheblich herabgesetzt sein kann. In diesen Fällen ist Sirdalud vorsichtig zu dosieren. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen; Dosissteigerungen sollten in kleinen Schritten je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit erfolgen.

Absetzen der Behandlung

Wenn die Anwendung von Sirdalud beendet werden muss, sollte die Dosis langsam ausgeschlichen werden, v. a. bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum eingenommen haben, um das Risiko einer Rebound-Hypertonie und Tachykardie zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Sirdalud wird immer zur gleichen Tageszeit mit einem Glas Wasser eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Sirdalud darf nicht angewandt werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
 - stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2),
 - gleichzeitiger Gabe von starken Inhibitoren von Cytochrom P450 1A2 wie Fluvoxamin oder Ciprofloxazin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CYP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Sirdalud und Inhibitoren des Cytochrom P450 1A2 wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Anwendung von Sirdalud mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypotonie

Hypotonie kann unter Behandlung mit Tizanidin auftreten (siehe Abschnitt 4.8), aber auch das Ergebnis einer Wechselwirkung mit Inhibitoren des Cytochrom P450 1A2 und/oder mit Antihypertonika sein (siehe Abschnitt 4.5). Schwere Erscheinungsformen der Hypotonie, wie Bewusstlosigkeit und Kreislaufkollaps, wurden ebenfalls beobachtet.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Insuffizienz und Koronarinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Sirdalud eingeleitet, sind in regelmäßigen Abständen EKG-Untersuchungen durchzuführen.

Absetzerscheinungen

Als Rebound-Phänomen wurden Hypertonie und Tachykardie nach dem plötzlichen Absetzen von Tizanidin beobachtet, wenn dieses chronisch und/oder täglich hoch dosiert und/oder zusammen mit Antihypertensiva angewendet wurde. In Extremfällen kann diese Rebound-Hypertonie zu zerebrovaskulären Zwischenfällen führen. Sirdalud sollte deshalb nicht abrupt, sondern ausbleichend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Tizanidin wurde über Leberfunktionsstörungen berichtet, allerdings überwiegend bei Tagesdosen über 12 mg. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die Tagesdosen von 12 mg oder mehr erhalten, und bei Patienten, bei denen klinische Symptome, wie zum Beispiel ungeklärte Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Müdigkeit, auf eine mögliche Leberfunktionsstörung hinweisen, die Leberfunktion während der ersten 4 Monate monatlich zu überprüfen.

Die Behandlung mit Sirdalud sollte abgebrochen werden, wenn die Serumspiegel von SGPT oder SGOT konstant (auch bei nachfolgenden Kontrolluntersuchungen) über dem 3-Fachen des oberen Normwertes liegen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) kann die systemische Exposition von Tizanidin um das 6-Fache im Vergleich zu einem Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht sein. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit einmal täglich 2 mg Sirdalud zu beginnen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Eine Dosissteigerung sollte in kleinen Schritten je nach Verträglichkeit und therapeutischer Wirkung erfolgen. Wenn die Wirksamkeit verbessert werden muss, empfiehlt es sich, zuerst die einmal tägliche Dosierung zu steigern, bevor die Anzahl der täglichen Verabreichungen erhöht wird.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Dermatitis, Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz und Hautrötung wurden in Verbindung mit Tizanidin berichtet. Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten über 1 bis 2 Tage nach der ersten Gabe wird empfohlen. Falls es zu anaphylaktischen Reaktionen oder Angioödem mit anaphy-

laktischem Schock oder Atembeschwerden kommt, sollte die Behandlung mit Sirdalud sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Myasthenia gravis (gesteigerter Ermüdbarkeit der Sprach-, Kau- und Schluckmuskulatur sowie des Lidhebers) soll Sirdalud nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung des Arztes angewendet werden.

Epilepsie

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

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen

Sirdalud Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, mit Lactase-Mangel oder mit Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Sirdalud nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Inhibitoren des Cytochrom P450

Die gleichzeitige Gabe von Tizanidin mit Inhibitoren des Cytochrom P450 1A2 kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Tizanidin führen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxazin, zwei Inhibitoren des menschlichen CYP450 1A2, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe wurde über eine Erhöhung der AUC von Tizanidin auf das 33-Fache unter Fluvoxamin und auf das 10-Fache unter Ciprofloxazin berichtet. Daraus kann sich eine klinisch bedeutsame, lang anhaltende Blutdrucksenkung mit Schläfrigkeit, Schwindel und verminderter psychomotorischer Leistungsfähigkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird nicht empfohlen, Tizanidin zusammen mit anderen Inhibitoren von CYP450 1A2, wie z.B. einigen Antiarrhythmika (Amiodaron, Mexiletin, Propafenon), Cimetidin, einigen Fluorochinolonen (Enoxacin, Perfloroxacin, Norfloroxacin), Rofecoxib, oralen Kontrazeptiva oder Ticlopidin, zu geben (siehe Abschnitt 4.4).

Die erhöhten Blutspiegel von Tizanidin können zu Symptomen einer Überdosierung führen, wie z.B. einer Verlängerung des QT_c-Intervalls (siehe Abschnitt 4.9). Die gleichzeitige Gabe von Tizanidin (in hoher Dosis) mit anderen Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT_c-Intervalls verursachen, wird nicht empfohlen.

Induktoren des Cytochrom P450

Die gleichzeitige Gabe von Tizanidin mit Induktoren des Cytochrom P450 1A2 kann zu einer Senkung der Blutspiegel von Tizanidin führen (siehe Abschnitt 5.2). Die erniedrigten Blutspiegel von Tizanidin können den therapeutischen Effekt von Sirdalud reduzieren.

Antihypertensiva/Diuretika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sirdalud und Antihypertensiva einschließlich Diuretika kann es mitunter zu stärkerem Blutdruck-

abfall (siehe Abschnitt 4.4) und Bradykardie kommen. Bei einigen Patienten wurden nach dem plötzlichen Absetzen von Tizanidin Rebound-Hypertonie und Rebound-Tachykardie beobachtet, wenn dieses zusammen mit Antihypertensiva angewendet wurde. In Extremfällen kann diese Rebound-Hypertonie zu zerebrovaskulären Zwischenfällen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Zentral wirksame Medikamente/Alkohol

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral wirksamer Medikamente (z. B. Psychopharmaka, Sedativa, Hypnotika (wie Benzodiazepine oder Barbiturate), teils auch Schmerzmittel, Narkosemittel oder auch Antihistaminika), kann es zur gegenseitigen Verstärkung der sedativen Wirkungen kommen. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholgenuß, durch den die Wirkungen in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Aus diesem Grund sollte während der Sirdalud-Therapie die Einnahme von Alkohol minimiert oder darauf verzichtet werden.

Andere Muskelrelaxanzien

In Kombination mit anderen Muskelrelaxanzien kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkung kommen.

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Sirdalud und Rifampicin führt zu einer 50%igen Abnahme der Tizanidin-Konzentrationen. Daher kann der therapeutische Effekt von Sirdalud während einer Behandlung mit Rifampicin reduziert sein. Dies kann bei einigen Patienten klinisch signifikant sein. Eine gleichzeitige Anwendung über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Sofern eine gleichzeitige Anwendung in Betracht gezogen wird, kann eine sorgfältige Dosisanpassung (Erhöhung) erforderlich sein.

Zigarettenrauch

Die Verabreichung von Sirdalud an männliche Raucher (> 10 Zigaretten/Tag) führt zu einer ungefähr 30%igen Abnahme der systemischen Exposition von Tizanidin. Eine Langzeit-Therapie mit Sirdalud bei männlichen starken Rauchern kann höhere Dosierungen als die durchschnittlichen bedingen.

Mögliche weitere Wechselwirkung

Die Anwendung von Sirdalud sollte bei gleichzeitiger Gabe von anderen alpha-2-adrenergen Agonisten (wie Clonidin) auf Grund ihres möglichen additiven hypotensiven Effektes vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tizanidin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Stu-

dien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sirdalud darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tizanidin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Tag nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tizanidin in die Muttermilch übergeht. Physiko-chemische Daten deuten jedoch auf eine Ausscheidung in die Muttermilch hin. Bei Ratten geht Tizanidin in die Milch über. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sirdalud soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Fertilitätsuntersuchungen bei Ratten zeigten eine Verminderung der Fruchtbarkeit bei männlichen und weiblichen Tieren (siehe 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

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu Schläfrigkeit, Schwindel oder anderen Zeichen oder Symptomen der Hypotonie führen, so dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb einer Organklasse sind die Nebenwirkungen aufgrund ihrer Häufigkeit geordnet, beginnend mit der häufigsten Nebenwirkung. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Schlafstörungen

Selten: Halluzinationen

Nicht bekannt: Verwirrheitszustände, Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Schwindel

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Dysarthrie

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen

Herzkrankungen

Häufig: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Nicht bekannt: Synkopen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Störungen (z. B. Appetitlosigkeit, Erbrechen), Mundtrockenheit

Häufig: Übelkeit

Nicht bekannt: Abdominalschmerzen, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Ausschlag, Hautrötung, Pruritus, Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelschwäche

Nicht bekannt: Ataxie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue

Nicht bekannt: Asthenie, Absetzerscheinungen

Untersuchungen

Häufig: Geringfügiger Blutdruckabfall, vorübergehender Anstieg der Transaminasen

Bei niedrigeren Dosen, wie sie bei der Behandlung von peripher bedingten schmerzhaften Muskelverspannungen eingesetzt werden, wurde über Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Übelkeit, Magen-Darm-Störungen und Anstieg der Transaminasen als Nebenwirkungen berichtet, die jedoch in der Regel mild und vorübergehend waren.

Bei höheren Dosen, wie sie bei der Behandlung der Spastizität eingesetzt werden, waren die für niedrigere Dosierungen berichteten Nebenwirkungen häufiger und schwerer, jedoch selten schwer genug, dass ein Abbruch der Behandlung erforderlich war. Zusätzlich können folgende Nebenwirkungen auftreten: Hypotonie, Bradykardie, Muskelschwäche, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Halluzinationen, Hepatitis, Akkommodationsstörungen, Ataxie, Verwirrheitszustände, Angstzustände.

Absetzerscheinungen

Als Rebound-Phänomen wurden Hypertonie und Tachykardie nach dem plötzlichen Absetzen von Tizanidin beobachtet, wenn dieses chronisch und/oder täglich hoch dosiert und/oder zusammen mit Antihypertensiva angewendet wurde. In Extremfällen kann diese Rebound-Hypertonie zu zerebrovaskulären Zwischenfällen führen (siehe Abschnitte 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierung mit Sirdalud wurde bisher nur in Einzelfällen berichtet. Die Genesung erfolgte ohne Zwischenfall, auch die eines Patienten, der 400 mg Sirdalud einnahm.

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

Symptome akuter Überdosierung können sein

Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Verlängerung des QT_c-Intervalls, Schwindel, Ruhelosigkeit, Miosis, Schläfrigkeit, respiratorische Insuffizienz, Koma.

Therapie von Intoxikationen

1. Elimination des Arzneimittels durch Magenspülung, wiederholte Gabe hoher Dosen von Aktivkohle und forcierte Diurese.
2. Symptomatische Behandlung.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, andere zentral wirkende Mittel
ATC-Code: M03B X02

Tizanidin ist ein zentral wirksames Myotonolytikum/Antispastikum mit Hauptangriffspunkt im Rückenmark. Es hemmt vorwiegend die für den übermäßigen Muskeltonus verantwortlichen polysynaptischen Mechanismen. Das Medikament hat keinen Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung.

Tizanidin ist gut verträglich und wirksam, sowohl gegen akute schmerzhafte Muskelverspannungen als auch gegen chronische Spastizität spinaler und zerebraler Genese. Es reduziert den Widerstand gegen passive Bewegungen und lindert Spasmen und Klonus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tizanidin wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Plasma-Spitzenkonzentration wird innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Die Substanz wird vorwiegend in der Leber, nach *In-vitro*-Untersuchungen hauptsächlich über das Cytochrom P450 1A2, metabolisiert. Die Metaboliten sind praktisch inaktiv. Die unveränderte Substanz und die Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (Ausscheidungsquote ca. 70%). Die Substanz wird mit einer Halbwertszeit von 3–5 Stunden eliminiert. Die Plasmaproteinbindung ist gering (30%). Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 20%.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden doppelt so hohe maximale Plasmaspiegel beobachtet wie bei gesunden Freiwilligen; die terminale Halbwertszeit war auf etwa 10 Stunden verlängert.

Die pharmakokinetischen Daten lassen vermuten, dass die renale Clearance bei älteren Patienten herabgesetzt sein kann. In diesen Fällen ist Sirdalud vorsichtig zu dosieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten ergaben keine spezielle Gefährdung für den Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis auf Grundlage von konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, zur Mutagenität und zum karzinogenen Potenzial.

Akute Toxizität

Die LD₅₀ von Tizanidin nach oraler Verabreichung wurde mit > 200 mg/kg (Maus und Ratte) bzw. > 90 mg/kg (Kaninchen) bestimmt.

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Chronische Toxizitätsuntersuchungen wurden beim Hund über ein Jahr und bei der Ratte über zwei Jahre durchgeführt. Es wurden EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls) beim Hund und Retinadegeneration und Hornhauttrübung bei der Ratte beobachtet. Die „nicht-toxische“ Dosis liegt beim Hund unter 0,45 mg/kg/Tag p.o., bei der Ratte unter 1 mg/kg/Tag p.o.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Ältere Untersuchungen an Bakterien und in Mäusen erbrachten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Neuere Untersuchungen liegen nicht vor.

Außerdem liegen Resultate über Kanzerogenitätsprüfungen bei der Maus (18 Monate) und bei der Ratte (24 Monate) vor.

Reproduktionstoxikologie

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. Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität bei Dosen bis zu 30 mg/kg. Eine Dosis von 100 mg/kg war aufgrund schwerer maternaler Toxizität nicht auswertbar. Bei Dosen ab dem Zweifachen der therapeutischen Dosierung (basierend auf Körperoberfläche) kam es zu Entwicklungsverzögerungen, die sich in verminderten Fetengewichten und geringfügigen skelettalen Retardierungen bemerkbar machten. Beim Kaninchen wurden in einer Embryotoxizitätsstudie keine entsprechenden Effekte gesehen.

In Prä-/Postnatalstudien an der Ratte wurden bei einer Verabreichung kurz vor der Geburt eine Verlängerung der Tragzeit und eine erhöhte Totgeburtssrate sowie eine erhöhte postnatale Sterblichkeit beobachtet (beim Zweifachen der therapeutischen Dosis basierend auf Körperoberfläche). Dies ist auf die muskelrelaxierende und sedierende Wirkung zurückzuführen, die den

Geburtsvorgang und die Pflege der Nachkommenschaft beeinträchtigt. Der Übergang in die Muttermilch wurde bei Ratten nachgewiesen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sirdalud 2 mg Tabletten/ -4 mg Tabletten/ -6 mg Tabletten
Mikrokristalline Cellulose
Wasserfreie Lactose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Sirdalud 2 mg Tabletten/ -4 mg Tabletten
5 Jahre

Sirdalud 6 mg Tabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Sirdalud 2 mg Tabletten/ -4 mg Tabletten
Nicht über 25°C lagern.

Sirdalud 6 mg Tabletten
Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC und Aluminiumfolie.

Sirdalud 2 mg Tabletten
Originalpackungen mit
20 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

Sirdalud 4 mg Tabletten
Originalpackungen mit
20 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

Sirdalud 6 mg Tabletten
Originalpackungen mit
20 Tabletten
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

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

Mitvertrieb:

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
Internet/E-Mail: service@hexal.com

8. Zulassungsnummern

Sirdalud 2 mg Tabletten
4844.00.00

Sirdalud 4 mg Tabletten
4844.01.00

Sirdalud 6 mg Tabletten
4844.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

05.02.1985/19.12.2011

10. Stand der Information

Februar 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt