

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Granfors MT. Clin Pharmacol Ther 2004;75:331-41. doi: 10.1016/j.cpt.2003.12.005.	tizanidine + fluvoxamine	10 vrijwilligers kregen fluvoxamine 100 mg 1dd of placebo gedurende 4 dagen, op dag 4 éénmalig tizanidine 4 mg: - toename tizanidine AUC van 6.6 naar 216 ng.h/ml (33x), Cmax van 2.2 naar 26.6 ng/ml (12x) en t _{1/2} van 1.5 naar 4.3 uur - afname bloeddruk systolisch van 115 naar 79 mm Hg ('alamerende bevinding') en diastolisch van 66 naar 46 mm Hg; afname hartslag van 52 naar 48 slagen/min Andere farmacodynamische parameters als duizeligheid en DSST (digit symbol substitution test, om alertheid te testen), ook klinisch significant veranderd.	3B
Momo K. Clin Pharmacol Ther 2004;76:509-10. doi: 10.1016/j.cpt.2004.08.003.	tizanidine + fluvoxamine	- vrouw (70, herseninfarct) krijgt fluvoxamine en na 15 dagen tizanidine: dezelfde dag droge mond, anurese, afname lichaamstemperatuur van ± 37 naar 36.1°C en afname hartfrequentie van ± 80 naar 56-60 slagen/min. Herstel na staken tizanidine. - case serie: bijwerkingen bij 6 van 23 patiënten op de combinatie (waaronder lage hartslag bij alle 6, duizeligheid bij 3, en lage lichaamst, slaperigheid en hypotensie bij 2). Dit kwam vooral voor bij oudere patiënten (gem 66 vs 46 jaar) en hogere DDD (gem 8 vs 4 mg). Auteurs: tussen de groepen bijwerkingen vs geen bijwerkingen waren de parameters leeftijd en DDD significant verschillend.	1B
Granfors MT. Clin Pharmacol Ther 2004;76:598-606.	tizanidine + ciprofloxacin	10 vrijwilligers kregen ciprofloxacin 500 mg 2dd of placebo gedurende 3 dagen, op dag 3 éénmalig tizanidine 4 mg: - toename tizanidine AUC van 3.4 naar 33.1 ng.h/ml (10x), Cmax van 1.2 naar 8.2 ng/ml (7x) en t _{1/2} van 1.5 naar 1.8 uur - afname bloeddruk systolisch 35 mm Hg (ciprofloxacin) vs 15 mm Hg (placebo), en diastolisch 24 vs 11 mm Hg. Andere farmacodynamische parameters als DSST (digit symbol substitution test), ook klinisch significant veranderd. Alle vrijwilligers waren slaperig en duizelig tot 3 uur na inname tizanidine, 3 van 10 hadden droge mond.	3B
Spc Sirdalud	tizanidine + ciprofloxacin, fluvoxamine	- fluvoxamine: toename tizanidine AUC (33x), Cmax (12x) en t _{1/2} (3x). Komt overeen met Hansten ref 1. - ciprofloxacin: toename tizanidine AUC (10x), Cmax (7x) en t _{1/2} van 1.5 naar 1.8 uur. Komt overeen met Extra-1 Klinisch significante en langer aanhoudende hypotensie, slaperigheid, duizeligheid en daling van psycho-motorische activiteit.	2B

Ernst-score hypotensie

NCI-CTC:	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
hypotensie	asymptomatisch, geen interventie	<24 uur vloeistof toediening of andere therapie, geen fysiologische gevolgen	≥24 uur therapie, herstel zonder rest-verschijnselen	shock (oa acidemie, aantasting vitale orgaanfunctie)	dood

Overig	Stof	Effect
spc Sirdalud	Tizanidine + CYP1A2-remmers	combinatie met de CYP1A2-remmers fluvoxamine of ciprofloxacine is gecontraïndiceerd. Combinatie met andere CYP1A2 remmers wordt ontraden. Bij hogere doseringen (spasticiteit 12-36 mg/dag) komen bijwerkingen als slaperigheid, vermoeidheid en gastro-intestinale klachten vaker voor en hebben ze een meer uitgesproken karakter. Daarnaast komen bij deze dosering ook bijwerkingen als hypotensie, bradycardie, spierzwakte en hallucinaties voor.

Opmerkingen

WFG 25-1-2011: krachtige CYP1A2-remmers zijn ciprofloxacine en fluvoxamine.

WFG 27-6-2006: vervang ciprofloxacine door een ander chinolon, vervang fluvoxamine door een ander antidepressivum. Als dat niet mogelijk is, overweeg vervanging tizanidine of monitor patiënt op symptomen zoals daling bloeddruk, afname hartfrequentie en sedatie.

Stockley: a pharmacokinetic interaction between tizanidine and drugs that inhibit CYP1A2 is well established and clinically important.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 juni 2006

Tizanidine + Mexiletine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Momo K. J Clin Pharmacol 2010;50:331-7.	tizanidine + mexiletine	↑AUC tizanidine 3.6x en ↑Cmax 3.1x, ↓Cl/F met 71% (462 → 133 l/h), t1/2 van 1.3 naar 1.8h. Extra afname systolische bloeddruk (-10 vs -24 mm Hg) en diastolische bloeddruk (-10 vs -18 mm Hg). Regime: tizanidine 2 mg eenmalig, wash-out, daarna dag 1 mexiletine 50 mg 3 dd, dag 2 mexiletine 50 mg 2 dd en tizanidine 2 mg eenmalig; studie met 12 gezonde mannen waaronder 5 rokers. Retrospectief: 4 van 15 patiënten op de combinatie hadden tizanidine geïnduceerde bijwerkingen, waaronder droge mond en slaperigheid. Werkgroep Interacties & MFB's 2022: 'vreemde' studie, mexiletine te kort gegeven en in te lage dosis voor hartpatiënten.	3B

Overig	Stof	Effect
SPC Sirdalud	tizanidine + mexiletine	combinatie met CYP1A2-remmers wordt ontraden, zoals mexiletine. Verhoogde tizanidinespiegels kunnen resulteren in symptomen van overdosering, zoals QT(c) verlenging.
SPC Namuscla	tizanidine + mexiletine	mexiletine is een krachtige remmer van CYP1A2; let op bij CYP1A2-substraten met kleine therapeutische breedte, zoals tizanidine. Advies: controleer de bloedconcentraties van het CYP1A2-substraat, vooral wanneer de mexiletinedosis wordt gewijzigd. Overweeg dosisaanpassing van het CYP1A2-substraat.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 2022: actie Ja, ↑3.5x best grote stijging en gezien de vele bijwerkingen bij Momo 2010; vermijd combinatie (mexiletine is te vervangen), anders monitoren op bijwerkingen.

Stockley: a pharmacokinetic interaction between tizanidine and drugs that inhibit CYP1A2 is well established and clinically important.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	7 februari 2022