

Tizanidine + Anticonceptiepil

M 745A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Granfors MT. Clin Pharmacol Ther 2005;78:400-11. - EE (ethinylestradiol) icm gestodeen * test op alertheid	orale anticonceptiva	15 vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken en 15 vrouwen zonder krijgen éénmalig tizanidine 4 mg. - toename tizanidine AUC 3.9x (6.3→24.6 ng.h/ml), Cmax 3x (2.1→ 6.4 ng/ml); - toename t1/2 van 1.35 naar 1.60 uur (niet significant) - afname bloeddruk systolisch 29 mm Hg (pil) vs 17 mm Hg (placebo), en diastolisch 21 vs 13 mm Hg. Geen significant verschil bij parameters hartslag, slaperigheid en DSST (digit symbol substitution test*). → WFG: de spreiding is groot, terwijl het om kleine aantallen gaat. Klaring wijzigt amper, moet dus presystemisch zijn.	3B

Overig	Stof	Effect
Hansten p.404/1	orale anticonceptiva	prod.info tizanidine: farmacokinetische populatiedata suggereren dat vrouwen met orale anticonceptiva wellicht 50% lagere klaring van tizanidine hebben.
Stockley ed. 7	-	

Opmerkingen

Hansten: orale anticonceptiva remmen wellicht CYP1A2, waardoor het risico op toxiciteit van tizanidine verhoogd is. 'No specific action is required.'

SPC Siralud: combinatie met remmers van CYP1A2 wordt ontraden, zoals orale anticonceptiva. Bij hogere doseringen (spasticiteit 12-36 mg/dag) komen bijwerkingen als slaperigheid, vermoeidheid en gastrointestinale klachten vaker voor en hebben ze een meer uitgesproken karakter. Daarnaast komen bij deze dosering ook bijwerkingen als hypotensie, bradycardie, spierzwakte en hallucinaties voor.

Micromedex: noemt wel aantal interacties met CYP1A2-remmers, maar alleen de combinatie met ciprofloxacine en fluvoxamine is beschreven in de literatuur. Amiodaron, cimetidine, anticonceptiva, mexiletine, norfloxacine, propafenon en rofecoxib zijn redelijke CYP1A2 remmers waardoor de plasmaspiegels van tizanidine kunnen stijgen, dit is niet onderbouwd met literatuur.

Risicogroep	-
Incidentie	-

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	27 juni 2006

Tizanidine + Vemurafenib	B
---------------------------------	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zhang W. Clin Pharmacol Drug Dev 2020;9:651-8. doi: 10.1002/cpdd.788.	tizanidine + vemurafenib	↑tizanidine, with geometric mean ratios (period C/A) for C _{max} 2.15, AUC _{inf} 4.22, and AUC _{last} 4.74; 90%CI's were all outside predefined limits for lack of drug-drug interaction (0.82-1.22). Regime: tizanidine 2 mg 1x on day 1 (period A), vemurafenib 960 mg 2dd on days 2-21 (period B), and both drugs on day 22 (period C); study (phase 1 open-label, multicenter, 3-period, fixed-sequence) with 16 patients with BRAF V600 mutation-positive malignancies. Conclusions: this study confirmed vemurafenib as a moderate inhibitor of CYP1A2 in vivo, with a statistically significant drug-drug interaction with tizanidine. Caution should be exercised when dosing vemurafenib concurrently with CYP1A2 substrates.	3A
Spc Zelboraf	tizanidine + vemurafenib	Getallen als Zhang 2020 ↑tizanidine C _{max} 2.2x en AUC _{inf} 4.7x (enkelvoudige dosis van 2 mg tizanidine)	1-2A

Overig	Stof	Effect	
Spc Zelboraf	CYP1A2-substraten + vemurafenib	combinatie met substraten voor CYP1A2 met een smalle therapeutische index (bijv. tizanidine) niet aanbevolen; als vermijden niet kan is voorzichtigheid geboden, overweeg dosisverlaging van het CYP1A2-substraat indien klinisch geïndiceerd. vemurafenib is een matige CYP1A2-remmer (aangetoond bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom).	
Spc Sirdalud	tizanidine	ontraadt combinatie met CYP1A2-remmers; vemurafenib hierbij niet genoemd.	

Opmerkingen

GIC november 2024: + vemurafenib. De werkgroepen die interacties beoordelen hebben dit gedelegeerd → het GIC handelt zelf af indien toe- of afname substraat volgens eerdere besluiten duidelijk valt onder actie Ja of Nee, of als het effect te klein ('ruis' of niet significant of ↔) is.

Stockley online feb 2024: severe, monitor (obv product label UK en US, en obv data voor de krachtige CYP1A2-remmers ciprofloxacine en fluvoxamine) en gooit het op QTc-verlenging.

PubMed: verder geen aanvulling.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing GIC	Als A		