МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002605- 240117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИРДАЛУД® МР

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛС-002605

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сирдалуд® МР

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): тизанидин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы с модифицированным высвобождением

СОСТАВ:

1 капсула содержит: действующее вещество - тизанидина гидрохлорид - 6,864 мг (в пересчете на тизанидина основание – 6,000 мг); вспомогательные вещества: этилцеллюлоза - 1,000 мг, шеллак – 4,000 мг, тальк – 18,736 мг, сферы сахарные – 155,400 мг, титана диоксид – 1,260 мг, желатин - 61,740 мг.

Состав чернил: краситель железа оксид черный (Е 172), титана диоксид (Е 171), шеллак.

ОПИСАНИЕ:

Твердые желатиновые капсулы №2, с белой непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом. На крышечке надпись серого цвета – Sirdalud, на корпусе надпись серого цвета – 6 mg.

Содержимое капсулы: круглые пеллеты белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Миорелаксант центрального действия.

Код АТХ – M03 BX02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Тизанидин - миорелаксант центрального действия. Основная точка приложения его действия находится в спинном мозге. Стимулируя пресинаптические α_2-адренорецепторы, он подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторы). Вследствие этого на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения. Поскольку именно этот механизм отвечает за избыточный мышечный тонус, то при его подавлении мышечный тонус снижается. В дополнение к миорелаксирующим свойствам, тизанидин оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект.

Тизанидин эффективен при хронической спастичности спинального и церебрального генеза. Уменьшает спастичность и клонические судороги, вследствие чего снижается сопротивление пассивным движениям и увеличивается объем активных движений.

Миорелаксирующий эффект (измерение по шкале Ашворта и с помощью «маятникового» теста) и побочные действия (снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение артериального давления (АД)) препарата зависит от концентрации тизанидина в плазме крови.

Фармакокинетика

Всасывание

Тизанидин всасывается почти полностью. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) (6,6 нг/мл) после однократного применения 12 мг препарата Сирдалуд® МР в капсулах достигается в течение 8,5 часов и составляет приблизительно половину величины C_{max} при приеме таблеток тизанидина в аналогичной суточной дозе, разделенной на 3 приема (4 мг 3 раза в сутки), при этом суммарная суточная экспозиция (AUC) остается неизмененной.

Распределение

Длительное высвобождение тизанидина из капсул с модифицированным высвобождением обуславливает более «мягкий» фармакокинетический профиль, что обеспечивает поддержание стабильной терапевтической концентрации тизанидина в плазме крови на протяжение 24 часов.

Средний объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет 2,6 л/кг.

Связывание с белками плазмы крови составляет 30%.

Метаболизм

Показано, что тизанидин быстро и в значительной степени (около 95%) метаболизируется в печени. *In vitro* показано, что тизанидин в основном метаболизируется изоферментом CYP1A2 системы цитохрома P450. Метаболиты неактивны.

Выведение

Средний период полувыведения тизанидина из системного кровотока составляет 2-4 ч, выведение осуществляется преимущественно почками (приблизительно 70%) в виде метаболитов: в неизмененном виде - около 4,5%.

Тизанидин в диапазоне от 1 мг до 20 мг обладает линейной фармакокинетикой.

Влияние пищи

Одновременный прием пищи не влияет на фармакокинетику тизанидина после приема 4

мг в виде таблеток или 12 мг в виде капсул с модифицированным высвобождением. Хотя значение C_{max} возрастает на 1/3 при приеме таблетки после еды, это не является клинически значимым. Существенного влияния на всасывание (AUC) не отмечается.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ≤ 25 мл/мин) C_{max} тизанидина в плазме в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, период полувыведения достигает 14 часов, что приводит к увеличенной (примерно в 6 раз) системной биодоступности тизанидина (измеренной по AUC).

Пациенты с нарушением функции печени

Специфических исследований у пациентов данной категории не проводилось. Поскольку тизанидин преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP1A2, нарушение функции печени может приводить к увеличению системного воздействия тизанидина.

Пациенты старше 65 лет

Данные по фармакокинетике у пациентов данной группы ограничены.

Зависимость от пола и расовой принадлежности

Пол не оказывает влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.

Показания к применению

Спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях, например при рассеянном склерозе, хронической миелопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения и детском церебральном параличе (пациенты старше 18 лет).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин.
- Не рекомендовано применять у пациентов с редкими наследственными

заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу.

Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет ограничен. Применение препарата Сирдалуд® МР у данной популяции не рекомендовано.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов старше 65 лет, пациентов с нарушением функции почек, пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цисаприд, амитриптилин, азитромицин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Поскольку контролируемые исследования применения тизанидина у беременных женщин не проводились, его не следует применять в период беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. В исследованиях у животных не выявлено явлений тератогенности. При применении в дозах 10 и 30 мг/кг в сутки у животных отмечено увеличение срока гестации, зарегистрированы случаи пренатальной и постнатальной потери плода, а также задержка развития плода. При применении вышеуказанных доз у самок отмечались выраженные признаки миорелаксации и седации. Исходя из площади поверхности тела, указанные дозы превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека (0,72 мг/кг в сутки) в 2,2 и 6,7 раз.

Грудное вскармливание

В исследованиях у животных тизанидин выделялся в небольших количествах с молоком лактирующих самок. Не следует применять препарат в период грудного вскармливания, так как нет данных о проникновении тизанидина в грудное молоко у человека.

Тест на беременность

Перед началом применения препарата Сирдалуд® у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендовано получить результат теста на беременность.

Влияние на фертильность

В исследованиях у животных не отмечалось неблагоприятного влияния на фертильность

особей мужского и женского пола при применении тизанидина в дозе 10 мг/кг в сутки и 3 мг/кг/сутки соответственно. Отмечалось уменьшение фертильности у особей мужского пола, получавших тизанидин в дозе, превышающей 30 мг/кг в сутки, и у особей женского пола - в дозе, превышающей 10 мг/кг сутки. Исходя из площади поверхности тела, указанные дозы превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека (0,72 мг/кг в сутки) в 2,2 и 6,7 раз. При применении указанных доз со стороны матери отмечались поведенческие эффекты и клинические признаки, включающие выраженную седацию, уменьшение массы тела и атаксию.

Способ применения и дозы

Тизанидин обладает узким терапевтическим индексом и высокой вариабельностью концентрации в плазме крови, поэтому необходим тщательный подбор дозы.

Препарат принимают внутрь. Дозу и режим дозирования следует подбирать индивидуально, в зависимости от потребностей каждого пациента.

Рекомендуемая начальная доза составляет 6 мг (1 капсула) в сутки; при необходимости суточная доза может быть увеличена пошагово с «шагом» 6 мг (1 капсула) с интервалами 3-7 дней. Обычно диапазон доз составляет от 6 мг до 24 мг один раз в сутки. Клинический опыт показывает, что для большинства пациентов оптимальная доза составляет 12 мг один раз в сутки (2 капсулы); в редких случаях может потребоваться увеличение суточной дозы до 24 мг.

Применение у пациентов старше 65 лет

Опыт применения препарата Сирдалуд® МР у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен. Рекомендуется начинать терапию с минимальной дозы с постепенным повышением до достижения оптимального соотношения переносимости и эффективности терапии.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Применение препарата Сирдалуд® МР у пациентов данной категории возможно только после предварительного подбора дозы препаратами тизанидина в других лекарственных формах. Повышение дозы проводят малыми «шагами», с учетом переносимости и эффективности. При недостаточном терапевтическом эффекте рекомендуется сначала увеличить суточную дозу для однократного приема, после чего увеличить кратность приема.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Применение препарата Сирдалуд® МР у пациентов с нарушением функции печени

тяжелой степени противопоказано.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени препарат следует применять с осторожностью; рекомендовано начинать терапию с минимальной дозы с постепенным повышением до достижения оптимального соотношения переносимости и эффективности терапии.

Прерывание лечения

При прекращении терапии препаратом Сирдалуд® МР, с целью уменьшения риска развития рикошетной артериальной гипертензии и тахикардии следует медленно снижать дозу до полной отмены препарата, в особенности у пациентов, получающих высокие дозы препарата в течение длительного времени.

Побочное действие

При приеме малых доз, рекомендуемых для купирования болезненного мышечного спазма, отмечались сонливость, повышенная утомляемость, головокружение, сухость во рту, снижение АД, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз. Обычно вышеописанные побочные реакции умеренно выражены и преходящи.

При приеме более высоких доз, рекомендуемых для лечения спастичности, вышеперечисленные нежелательные реакции (НР) возникают чаще и более выражены, однако они редко требуют отмены препарата в связи с тяжестью. Кроме того, могут возникать следующие явления: артериальная гипотензия, брадикардия, мышечная слабость, бессонница, нарушения сна, галлюцинации, гепатит.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты развития НР использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головокружение.

Нарушения психики: часто – бессонница, нарушения сна.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение АД (в отдельных случаях выраженное, вплоть до сосудистого коллапса и потери сознания).

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту; часто – тошнота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – мышечная слабость.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При резкой отмене препарата Сирдалуд® МР после продолжительного лечения и/или приема высоких доз препарата (а также после одновременного применения вместе с гипотензивными препаратами) отмечалось развитие тахикардии и повышения АД, способное в отдельных случаях привести к острому нарушению мозгового кровообращения, поэтому дозу препарата Сирдалуд® МР следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

Отдельные сообщения о НР по данным применения в клинической практике

Поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений и точное число пациентов, принимавших препарат, не определено, оценить частоту возникновения данных реакций не представляется возможным, в связи с чем для данных НР указано *«частота неизвестна».*

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек и крапивницу.

Нарушения психики: галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: затуманивание зрения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, эритема, кожный зуд, дерматит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, синдром отмены.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

К настоящему времени получено несколько сообщений о передозировке тизанидином, включая случай, когда принятая доза составила 400 мг. Во всех случаях выздоровление

прошло без особенностей.

Симптомы: тошнота, рвота, снижение АД, удлинение интервала QT(c), головокружение, сонливость, миоз, беспокойство, нарушение дыхания, кома.

Лечение. Для выведения тизанидина из организма рекомендуется многократный прием активированного угля. Форсированный диурез также, возможно, ускорит выведение тизанидина. В дальнейшем проводят симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При одновременном применении препарата Сирдалуд® МР с ингибиторами изофермента CYP1A2 возможно повышение концентрации тизанидина в плазме крови. В свою очередь, повышение концентрации тизанидина в плазме может приводить к симптомам передозировки препаратом, в том числе удлинению интервала QT(c).

Одновременное применение препарата Сирдалуд® МР с индукторами изофермента CYP1A2 может приводить к снижению концентрации тизанидина в плазме крови, что может приводить к уменьшению терапевтического эффекта препарата.

Противопоказанные комбинации с тизанидином

Одновременное применение тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином, ингибиторами изофермента CYP1A2 противопоказано.

При применении тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином отмечается соответственно 33-кратное и 10-кратное увеличение AUC тизанидина. Результатом одновременного применения может оказаться клинически значимая и длительная артериальная гипотензия, сопровождающаяся сонливостью, головокружением, снижением скорости психомоторных реакций (в отдельных случаях вплоть до коллапса и потери сознания).

Не рекомендуемые комбинации с тизанидином

Не рекомендуется применять тизанидин одновременно с другими ингибиторами изофермента CYP1A2 – антиаритмическими средствами (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидином, некоторыми фторхинолонами (эноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксибом, пероральными контрацептивными средствами, тиклопидином.

Комбинации с тизанидином, требующие соблюдения осторожности

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сирдалуд® МР с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, амитриптилин, азитромицин).

Гипотензивные препараты

Одновременное применение препарата Сирдалуд® МР с гипотензивными препаратами, включая диуретики, иногда может вызывать снижение АД (в отдельных случаях вплоть до сосудистого коллапса и потери сознания) и брадикардию.

При резкой отмене препарата Сирдалуд® МР после применения вместе с гипотензивными препаратами отмечалось развитие тахикардии и повышение АД, которое может в отдельных случаях привести к острому нарушению мозгового кровообращения.

Рифампицин

Одновременный прием тизанидина и рифампицина приводит к 50% снижению концентрации тизанидина в плазме крови. Вследствие этого терапевтическое действие препарата Сирдалуд® МР может снижаться, что может иметь клиническую значимость для некоторых пациентов. Следует избегать длительного одновременного применения рифампицина и тизанидина, при невозможности рекомендуется тщательный подбор дозы тизанидина (в сторону увеличения).

Курение табака

Системная биодоступность тизанидина у курящих пациентов (более 10 сигарет в день) снижается примерно на 30%. Длительная терапия препаратом у пациентов данной категории может потребовать более высоких доз тизанидина чем средние терапевтические.

Алкоголь

Во время терапии препаратом следует избегать приема алкоголя, так как он может повысить вероятность развития нежелательных явлений (например, снижения АД и заторможенности). Тизанидин может усиливать угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему.

Другие лекарственные средства

Седативные, снотворные средства (бензодиазепин, баклофен) и другие препараты, такие как Н1-гистаминновых рецепторов блокаторы, могут также усиливать седативный эффект тизанидина.

Следует избегать приема препарата Сирдалуд® МР с другими альфа2-адреномиметиками (например, клонидином) вследствие потенциального усиления гипотензивного эффекта.

Особые указания

При применении препарата Сирдалуд® МР может возникать снижение АД, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 и/или

гипотензивными препаратами. Выраженное снижение АД может приводить к потере сознания и сосудистому коллапсу.

Сообщалось о случаях нарушений функции печени, связанных с тизанидином, однако при применении суточной дозы до 12 мг эти случаи отмечались редко. В связи с этим рекомендуется контролировать функциональные «печеночные пробы» 1 раз в месяц в первые 4 месяца лечения у тех пациентов, которые получают тизанидин в суточной дозе 12 мг и выше, а также в тех случаях, когда наблюдаются клинические признаки, позволяющие предположить нарушение функции печени, такие как: необъяснимая тошнота, анорексия, чувство усталости. В случае, когда активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови стабильно превышает верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата Сирдалуд® МР следует прекратить.

Контрацепция

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях у животных. Во время применения препарата, а также в течение 1 суток после прекращения приема препарата пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные способы контрацепции (при правильном и длительном использовании которых частота наступления беременности составляет <1%).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата отмечается сонливость, следует рекомендовать воздержаться от видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстрой реакции, например, управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг. По 10 капсул в блистер (ПВХ/ПВДХ или ПВХ/ПЭ/ПВДХ), 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

Новартис Фармасьютика С.А., Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles (Barcelona), Spain

Новартис Саглик Гида ве Тарим Юрюнлери Санайи ве Тикарет А.С., Енисехир Махаллеси, Илхара Вадиси Сокак №2, Пендик, Стамбул, TR 34912, Турция / Novartis Saglik Gida ve Tarim Ürünleri San. ve Tic. A.S Yenisehir Mahallesi, Ilhara Vadisi Sokak, No: 2, Pendik, Istanbul TR 34912, Turkey

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования обращения лекарственных препаратов
ООО «Новартис Фарма»