МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002605-200221
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИРДАЛУД® МР

Капсулы с модифицированным высвобождением, 6 мг

Новартис Фармасьютика С.А., Испания

Новартис Саглик Гида ве Тарим Юрюнлери Санайи ве Тикарет А.С., Турция

Изменение № 2

Дата внесения изменения с «_____» 200221 20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
высвобождением обуславливает более «мягкий» фармакокинетический профиль, что обеспечивает поддержание стабильной терапевтической концентрации тизанидина в плазме крови на протяжение 24 часов.	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.	Средний объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет 2,6 л/кг.
Связывание с белками плазмы крови составляет 30%.	Связывание с белками плазмы крови составляет 30%.
Метаболизм	*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.	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	*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%.	Средний период полувыведения тизанидина из системного кровотока составляет **8-9** 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.	Тизанидин в диапазоне от 1 мг до 20 мг обладает линейной фармакокинетикой.
Влияние пищи	*Влияние пищи*
Одновременный прием пищи не влияет на фармакокинетику тизанидина после приема 4 мг в виде таблеток или 12 мг в	Одновременный прием пищи не влияет на фармакокинетику тизанидина после приема 4 мг в виде таблеток или 12 мг в

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов*
Пациенты с нарушением функции почек	*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).	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	*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.	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	*Пациенты 65 лет* ***и старше***
Данные по фармакокинетике у пациентов данной группы ограничены.	Данные по фармакокинетике у пациентов данной группы ограничены.
Зависимость от пола и расовой принадлежности	*Зависимость от пола и расовой принадлежности*
Пол не оказывает влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.	Пол не оказывает влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.

Старая редакция	Новая редакция
Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.	Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.
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	**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. **Были проведены исследования репродуктивной функции у крыс в дозах 3 мг/кг в сутки и у кроликов в дозах 30 мг/кг в сутки, которые не выявили явления тератогенности.** При применении в дозах 10 и 30 мг/кг в сутки у животных **(крысы)** 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 МР® 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 **у крыс** отмечались поведенческие эффекты и клинические признаки, включающие выраженную седацию, уменьшение массы тела и атаксию. *Контрацепция* Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным

Старая редакция	Новая редакция
	потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях у животных. Во время применения препарата, а также в течение **2** 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%).
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.	**Способ применения и дозы** Тизанидин обладает узким терапевтическим индексом и высокой вариабельностью концентрации в плазме крови, поэтому необходим тщательный подбор дозы. Препарат принимают внутрь. **Можно принимать с едой или без.** 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 65 лет **и старше*** 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 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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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,	**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,

Старая редакция	Новая редакция
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%).	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.

Иванов В.А.

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»