

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТИЗАНИДИН АВЕКСИМА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ТИЗАНИДИН АВЕКСИМА

Международное непатентованное или группировочное наименование: тизанидин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: тизанидина гидрохлорид - 2,288 мг или 4,576 мг (в пересчете на тизанидин - 2,000 мг или 4,000 мг).

вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая 102, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Описание

Дозировка 2 мг. Таблетки, круглые двояковыпуклой формы, белого или почти белого, или белого с желтоватым оттенком цвета.

Дозировка 4 мг. Таблетки, круглые двояковыпуклой формы, белого или почти белого, или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксанты; миорелаксанты центрального действия; другие миорелаксанты центрального действия.

Код АТХ: M03BX02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тизанидин - миорелаксант центрального действия. Основная точка приложения его действия находится в спинном мозге. Стимулируя пресинаптические альфа₂-рецепторы, 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.

Препарат тизанидин эффективен как при остром болезненном мышечном спазме, так и 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 зависят от концентрации тизанидина в плазме крови.

Фармакокинетика

Всасывание

Тизанидин всасывается быстро и почти полностью. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается примерно через 1 час после приема препарата. По причине выраженного метаболизма при «первом прохождении» через печень среднее значение биодоступности составляет около 34 %. $C_{\max}$ тизанидина равно 12,3 нг/мл и 15,6 нг/мл после однократного и многократного приема тизанидина в дозе 4 мг соответственно.

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии при внутривенном введении составляет 2,6 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет 30 %.

Метаболизм

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

Выведение

Средний период полувыведения тизанидина из системного кровотока составляет 2–4 часа, выведение осуществляется преимущественно почками (приблизительно 70 % дозы) в виде метаболитов; на долю неизмененного вещества приходится около 4,5 %.

Влияние пищи

Одновременный прием пищи не влияет на фармакокинетику тизанидина. Несмотря на то, что значение $C_{\max}$ возрастает на 1/3 при приеме после еды, это не является клинически значимым. Существенного влияния на всасывание (AUC, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») не отмечается.

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

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 крови в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, конечный период полувыведения достигает 14 часов, что приводит к увеличенной (примерно в 6 раз) системной биодоступности тизанидина (измеренной по AUC).

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Препарат ТИЗАНИДИН АВЕКСИМА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в следующих случаях:

- Болезненный мышечный спазм:
 - связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдромы);
 - после хирургических вмешательств, например, по поводу грыжи межпозвонкового диска или остеоартроза тазобедренного сустава.
- 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.
- Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет ограничен. Применение препарата тизанидин у пациентов данной популяции не рекомендовано.

С осторожностью

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата 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 тизанидин с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, амитриптилин, азитромицин).

Препарат ТИЗАНИДИН АВЕКСИМА содержит лактозу безводную. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

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 превышает возможный риск.

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 тизанидин у пациенток с сохраненным

репродуктивным потенциалом рекомендовано получить результат теста на беременность.

Контрацепция

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях на 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 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 в 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 в 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

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

Дозу и режим дозирования следует подбирать индивидуально в зависимости от потребностей пациента. Применение препарата в начальной дозе 2 мг 3 раза в сутки снижает риск развития побочных эффектов.

Препарат принимают внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, не разламывая.

При *болезненном мышечном спазме* препарат тизанидин применяют, как правило, в дозе 2 мг или 4 мг 3 раза в сутки.

В тяжелых случаях возможно дополнительное применение 2 мг или 4 мг (предпочтительно перед сном из-за возможного усиления сонливости).

При *спастичности скелетных мышц, обусловленной неврологическими заболеваниями*, начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Дозу можно повышать постепенно, на 2–4 мг, с интервалами от 3–4 до 7 дней. Как правило,

оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе от 12 до 24 мг, разделенной на 3 или 4 приема через равные промежутки времени. Не следует превышать дозу 36 мг в сутки.

Применение у пациентов старше 65 лет

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

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Лечение пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 25 мл/мин) рекомендуется начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы проводят малыми «шагами» с учетом переносимости и эффективности. При необходимости достижения более выраженного эффекта рекомендуется сначала увеличить дозу, применяемую 1 раз в сутки, после чего увеличить кратность применения.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Применение препарата тизанидин у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени противопоказано.

У пациентов с нарушениями функции печени средней тяжести препарат следует применять с осторожностью; рекомендовано начинать терапию с минимальной дозы, с постепенным повышением до достижения оптимального соотношения переносимости и эффективности терапии. Рекомендации по контролю показателей функции печени указаны в разделе «Особые указания».

Прерывание лечения

При прекращении терапии препаратом тизанидин с целью уменьшения риска развития рикошетной 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 нежелательные реакции (НР) умеренно выражены и преходящи.

При приеме более высоких доз вышеперечисленные НР возникают чаще и более выражены, однако они редко требуют прекращения приема препарата в связи с тяжестью

НР. Кроме того, могут возникать следующие явления: брадикардия, мышечная слабость, бессонница, нарушение сна, галлюцинации, гепатит.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и системы органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты развития НР использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы:

частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек и крапивницу.

Психические нарушения:

часто – бессонница, нарушения сна;

редко – галлюцинации (как правило, возможны у пациентов, применяющих потенциально галлюциногенные препараты, например, антидепрессанты);

частота неизвестна – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – сонливость, головокружение;

частота неизвестна – головная боль, атаксия, дизартрия.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна – затуманивание зрения.

Нарушения со стороны сердца:

часто – брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – снижение артериального давления (в отдельных случаях выраженное, вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту;

часто – тошнота;

частота неизвестна – боль в животе, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – кожная сыпь;

частота неизвестна – эритема, кожный зуд, дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – мышечная слабость.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – повышенная утомляемость;

часто – синдром «отмены» (повышается риск развития тахикардии, повышения АД, в отдельных случаях - острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем дозу препарата тизанидин следует снижать постепенно до полной отмены препарата);

частота неизвестна - астения, потеря аппетита.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – повышение активности печеночных трансаминаз.

Отдельные сообщения о НР по данным применения в клинической практике

Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР поступают в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным (частота неизвестна).

Нарушения со стороны иммунной системы:

реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек и крапивницу;

Психические нарушения:

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 нарушения и реакции 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 (с), головокружение, сонливость, миоз, беспокойство, угнетение дыхания, кома.

Лечение

Для выведения препарата из организма рекомендуется многократное применение активированного угля. Форсированный диурез также может ускорить выведение тизанидина. В дальнейшем проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Одновременное применение препарата тизанидин 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 значимая и длительная гипотензия, сопровождающаяся сонливостью, головокружением, снижением скорости психомоторных реакций (в отдельных случаях вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

Нерекомендуемые комбинации с тизанидином

Не рекомендуется применять тизанидин одновременно с другими ингибиторами изофермента CYP1A2 - антиаритмическими препаратами (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидином, некоторыми фторхинолонами (эноксацин, пefлоксацин, норфлоксацин), рофекоксибом, пероральными контрацептивами, тиклопидином.

Комбинации с тизанидином, требующие соблюдения осторожности

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

Гипотензивные препараты

Одновременное применение препарата тизанидин с гипотензивными препаратами, включая диуретики, иногда может вызывать выраженное снижение АД (в отдельных случаях вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания) и брадикардию.

При резкой отмене препарата тизанидин после одновременного применения с гипотензивными препаратами отмечалось развитие тахикардии и повышение АД, которое в отдельных случаях может 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 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 (увеличение).

Курение табака

Системная биодоступность тизанидина у курящих пациентов (более 10 сигарет в день) снижена 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, снижение АД и заторможенности). Тизанидин может усиливать угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему.

Другие лекарственные средства

Седативные, снотворные препараты (бензодиазепин, баклофен) и другие препараты, такие как антигистаминные препараты, могут также усиливать седативный эффект тизанидина. Следует избегать приема препарата с другими агонистами альфа₂-адренорецепторов (например, клонидином) вследствие потенциального усиления гипотензивного эффекта.

Особые указания

Гипотензия может возникать на фоне применения препарата тизанидин, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 и/или гипотензивными препаратами. Выраженное снижение АД может приводить к потере сознания и циркуляторному 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 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 (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке стойко превышают верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата тизанидин следует прекратить.

Контрацепция

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях на 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, головокружение или какие-либо признаки артериальной гипотензии, следует рекомендовать воздержаться от видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстрой реакции, например, управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, 2 мг, 4 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30 таблеток в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой полимерной с уплотняющим элементом и компенсатором полимерным из полиэтилена низкого давления.

По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковок или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения/
Организация, принимающая претензии**

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Производитель *

Открытое акционерное общество «Ирбитский химико-фармацевтический завод»
(ОАО «Ирбитский химфармзавод»)

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90

Адрес производства: Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124а.

Производитель **

ООО «Авексима Сибирь»

652473, Россия, Кемеровская обл. – Кузбасс, г. Анжеро-Судженск, ул. Герцена, д. 7.

Примечание:

* - данный раздел указывается в Инструкции по медицинскому применению для препаратов, произведенных на ОАО «Ирбитский химфармзавод».

** - данный раздел указывается в Инструкции по медицинскому применению для препаратов, произведенных на ООО «Авексима Сибирь».