

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тизанидин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тизанидин

Международное непатентованное наименование: тизанидин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка 2 мг содержит:

Действующее вещество: тизанидина гидрохлорид – 2,288 мг, в пересчете на тизанидин – 2,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 50,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 45,312 мг, стеариновая кислота – 1,900 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,500 мг.

1 таблетка 4 мг содержит:

Действующее вещество: тизанидина гидрохлорид – 4,576 мг, в пересчете на тизанидин – 4,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 90,624 мг, стеариновая кислота – 3,800 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,000 мг.

Описание:

Дозировка 2 мг

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской и фаской.

Дозировка 4 мг

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с крестообразной риской и фаской.

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 альфа-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.

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, увеличивается объем активных движений и мышечная сила.

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

Фармакокинетика

Абсорбция

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 биодоступность составляет около 34 % (коэффициент изменчивости – 38 %). $C_{\max}$ 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 %.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Влияние пищи

Одновременный прием пищи не влияет на фармакокинетику тизанидина (при применении 4 мг в виде таблеток или 12 мг в виде капсул с модифицированным высвобождением).

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 «концентрация-время») не отмечается.

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

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 65 лет и старше

Данные по фармакокинетике у пациентов данной группы ограничены.

Зависимость от пола и расовой принадлежности.

Пол не оказывает влияния на фармакокинетику тизанидина.

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.

Показания к применению

Тизанидин показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения следующих состояний:

Болезненный мышечный спазм:

- связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (в том числе дорсалгия: боль в шейном и поясничном отделах позвоночника, ишиалгия);
- 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

- гиперчувствительность к тизанидину и другим компонентам препарата;
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин;
- не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как препарат содержит лактозу;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

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 на электрокардиограмме (например, цизаприд, 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 превышает возможный риск.

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 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.

Период грудного вскармливания

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.

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 у крыс отмечались поведенческие эффекты и клинические признаки, включающие выраженную седацию, уменьшение массы тела и атаксию.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Следует информировать пациенток с сохраненным 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 %).

Тест на беременность

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

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь. Можно принимать с едой или без. 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 день снижает риск развития побочных эффектов.

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 для уменьшения риска развития 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Опыт применения препарата Тизанидин 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 25 мл/мин) рекомендуется начинать с дозы 2 мг 1 раз в день. 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 увеличивают кратность применения.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Тизанидин у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени 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.

Дети

Применение препарата Тизанидин у детей в возрасте до 18 лет противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$); 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;

частота неизвестна: галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения

частота неизвестна: затуманивание зрения.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

часто: снижение АД (в отдельных случаях выраженное, вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

часто: тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

частота неизвестна: кожная сыпь, эритема, кожный зуд, дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

очень часто: мышечная слабость.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень часто: повышенная утомляемость;

частота неизвестна: астения, синдром отмены.

Лабораторные и инструментальные данные

часто: повышение активности печеночных трансаминаз.

Описание отдельных нежелательных реакций

При резкой отмене препарата Тизанидин 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, в связи с чем дозу препарата Тизанидин следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

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 препаратом Тизанидин, 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, угнетение дыхания, кома.

Лечение

Для выведения препарата из организма рекомендуется многократное применение активированного угля. Форсированный диурез также, возможно, ускорит 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(c).

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).

Не рекомендуемые 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, снижения 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.

Взаимодействие с пищевыми продуктами: см. раздел «Фармакокинетика».

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 аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке стойко превышает верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата Тизанидин следует прекратить.

Вспомогательные вещества

Препарат Тизанидин содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель

ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru