

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дорсумио, 15 мг + 6 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: мirtазапин и тизанидин.

Каждая таблетка содержит:

1-ый слой таблетки: мirtазапин – 15,00 мг;

2-ой слой таблетки: тизанидин (в виде гидрохлорида) – 6,86 мг (в пересчете на тизанидин – 6,00 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол – 49,70 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением.

Круглые плоскоцилиндрические двухслойные таблетки с фаской, один слой белого цвета, другой слой почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дорсумио показан к применению у взрослых старше 18 лет.

Хронический болевой синдром, связанный с заболеваниями позвоночника (люмбаго, люмбоишалгия, болезненный мышечный спазм), сопровождающийся легкой или умеренной депрессией.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в день.

Длительность применения определяется врачом. Через 3 недели необходимо оценить эффективность терапии и целесообразность дальнейшего применения препарата. Рекомендованный курс применения до 2 месяцев. После завершения курса лечения препаратом Дорсумио должна быть рассмотрена необходимость продолжения терапии препаратами мirtазапина.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Изучение препарата у пациентов пожилого возраста не проводилось. Применять препарат Дорсумио у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Изучение препарата у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Применять

препарат у пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Изучение препарата у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. В связи с наличием в составе препарата Дорсумио тизанидина, применение у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. У пациентов с нарушением функции средней степени тяжести препарат следует принимать с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлена (см. раздел 4.3.). Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Вечером, через 30 минут после еды. Таблетки следует принимать целиком, не ломая и не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО);
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин;
- Нарушение функции печени тяжелой степени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Особые указания, связанные с наличием в составе миртазапина

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение течения заболевания

Любое депрессивное расстройство само по себе увеличивает риск суицидальных мыслей и суицидального поведения. Этот риск сохраняется до наступления стойкой ремиссии заболевания. Состояние пациента должно тщательно контролироваться до наступления улучшения. Клинический опыт применения миртазапина показывает, что риск попыток суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления. Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе, а также пациенты, у которых до начала терапии отмечались выраженные суицидальные намерения, относятся к группе повышенного риска появления суицидальных мыслей или попыток суицида и должны находиться под пристальным наблюдением. Мета-анализ результатов плацебо-контролируемых клинических исследований по применению антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения у пациентов, получавших антидепрессанты, по сравнению с группой плацебо, у пациентов в возрасте до 25 лет. Пациенты, получающие терапию антидепрессантами, особенно пациенты из группы повышенного риска, должны находиться под пристальным наблюдением, особенно на ранних этапах лечения. Пациенты, а также лица, осуществляющие уход за ними, должны быть предупреждены о необходимости своевременного выявления любых признаков клинического ухудшения, суицидального поведения, суицидальных мыслей или необычного поведения, а также о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении данных симптомов.

В этой связи, особенно в начале терапии, пациентам, принимающим препараты мirtазапина, назначают наименьшее количество таблеток для снижения риска передозировки (минимальная назначаемая доза мirtазапина в таких препаратах составляет 15 мг 1 раз в сутки).

Угнетение функций костного мозга

При применении мirtазапина были зафиксированы случаи угнетения функций костного мозга, обычно проявляющиеся в виде гранулоцитопении или агранулоцитоза. В ходе клинических исследований в редких случаях отмечался обратимый агранулоцитоз. В ходе пострегистрационного наблюдения случаи агранулоцитоза регистрировались в очень редких случаях, в большинстве случаев он также был обратимым, однако было отмечено несколько летальных исходов, которые регистрировались в основном у пациентов старше 65 лет. Врачу следует внимательно отнестись к таким симптомам, как повышение температуры тела, боли в горле, стоматит и другим признакам гриппоподобного синдрома, и проинформировать об этом пациента; при возникновении подобных симптомов следует прекратить лечение и сделать анализ крови.

Желтуха

При появлении признаков желтухи лечение следует прекратить.

Гипонатриемия

При применении мirtазапина описаны крайне редкие случаи гипонатриемии. Пациентам из группы риска (пожилым пациентам или пациентам, принимающим препараты, которые могут вызывать гипонатриемию) препарат следует назначать с осторожностью.

Серотониновый синдром

При одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других серотонинергических препаратов может возникнуть серотониновый синдром (см. раздел 4.5.). Симптомами серотонинового синдрома могут быть лихорадка, ригидность, миоклонус, расстройство вегетативной нервной системы с возможными быстрыми колебаниями жизненно важных показателей функционального состояния организма, изменение психического состояния, включая спутанность сознания, раздражительность и сильное возбуждение, прогрессирующее в расстройство сознания и кому. Следует соблюдать осторожность и осуществлять тщательное наблюдение при одновременном приеме этих препаратов. При возникновении подобных симптомов следует прекратить лечение препаратом и начать симптоматическое лечение. Пострегистрационный опыт показывает, что у пациентов, которые получают монотерапию мirtазапином, серотониновый синдром возникает очень редко (см. раздел 4.8.).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При приеме мirtазапина сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную кожную реакцию, сопровождающуюся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), буллезный дерматит и экссудативную мультиформную эритему. При появлении симптомов тяжелых кожных реакций необходимо немедленно прекратить прием препарата. Запрещается возобновлять лечение при развитии у пациента тяжелой кожной нежелательной реакции.

Пожилые пациенты

Пациенты пожилого возраста обычно более чувствительны к терапии, особенно в отношении нежелательных реакций антидепрессантов. В ходе клинических исследований мirtазапина было отмечено, что частота выявления нежелательных реакций у пациентов пожилого возраста не отличалась от показателей в других возрастных группах.

Состояния, требующие наблюдения врача

Препарат следует назначать с осторожностью, а также осуществлять постоянное и тщательное наблюдение за пациентами при следующих состояниях/заболеваниях:

- Эпилепсия и органические поражения головного мозга.

Несмотря на то, что клинический опыт показывает, что эпилептические приступы редко возникают при приеме как мirtазапина, так и других антидепрессантов, препарат необходимо применять с осторожностью пациентам с эпилептическими приступами в анамнезе. Следует прекратить лечение при появлении или повышении частоты эпилептических приступов.

- Печеночная недостаточность.

После однократного приема внутрь мirtазапина в дозе 15 мг клиренс мirtазапина уменьшался приблизительно на 35 % у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Средняя концентрация мirtазапина в плазме крови увеличивается приблизительно на 55 %.

- Почечная недостаточность.

После однократного приема внутрь мirtазапина в дозе 15 мг у пациентов с почечной недостаточности средней (клиренс креатинина (КК) 10–40 мл/мин) или тяжелой (КК менее 10 мл/мин) степени клиренс мirtазапина уменьшался приблизительно на 30 % и 50 % соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Средняя концентрация мirtазапина в плазме крови увеличивалась приблизительно на 55 % и 115 % соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 40–80 мл/мин) значительных отличий по сравнению с контрольной группой не наблюдалось.

- Заболевания сердца, такие как нарушение проводимости, стенокардия и недавно перенесенный инфаркт миокарда.

В данных случаях необходимы обычные меры предосторожности при назначении препарата и сопутствующей терапии.

- Низкое артериальное давление.
- Сахарный диабет.

У пациентов с сахарным диабетом антидепрессанты могут влиять на содержание глюкозы в крови. Может потребоваться корректировка дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов. Рекомендуется тщательное наблюдение.

Как и при применении других антидепрессантов, при применении мirtазапина могут иметь место следующие состояния:

- Возможно ухудшение психотических симптомов при применении антидепрессантов для лечения пациентов с шизофренией или другими психотическими нарушениями, могут усиливаться параноидальные идеи.
- Депрессивная фаза биполярного расстройства на фоне лечения мirtазапином может трансформироваться в маниакальную фазу. Пациенты с манией/олигоманией в анамнезе требуют тщательного наблюдения. Препарат следует отменить при наступлении у пациента маниакальной фазы.
- Несмотря на то, что мirtазапин не вызывает привыкания, пострегистрационный опыт применения мirtазапина показывает, что прекращение лечения после продолжительного применения может иногда стать причиной появления симптомов отмены. Большинство симптомов отмены являются слабыми и могут купироваться самостоятельно. Наиболее часто сообщалось о следующих симптомах отмены: головокружение, ажитация, тревога, головная боль и тошнота. Хотя о них сообщалось как о симптомах

отмены, следует учитывать, что эти симптомы могут быть связаны с основным заболеванием. Лечение миртазапином рекомендуется прекращать постепенно.

- Препарат необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями мочеиспускания, в том числе, при гиперплазии предстательной железы, и пациентам с острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением (однако негативное влияние миртазапина маловероятно в связи с его очень низкой антихолинэргической активностью).
- Акатизия/психомоторное возбуждение: применение антидепрессантов связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или тревожным беспокойством и необходимостью двигаться, зачастую сопровождающейся неспособностью сидеть или стоять на месте. Чаще всего это состояние проявляется в первые недели лечения.
- Влияние миртазапина на интервал QTc оценивали в рандомизированном, плацебо и моксифлоксацин контролируемом клиническом исследовании, включавшем 54 здоровых добровольца, посредством анализа по типу экспозиция-ответ. Это исследование показало, что дозы миртазапина 45 мг и 75 мг не оказывали влияния на клинически значимое удлинение интервала QTc. В ходе пострегистрационного применения миртазапина были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), желудочковой тахикардии (в том числе, тахикардии по типу «пируэт») и внезапной смерти. Однако в большинстве случаев эти симптомы отмечались на фоне передозировки или у пациентов с другими факторами риска удлинения интервала QTc, включая одновременный прием двух или нескольких лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. раздел 4.5.). Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при наличии в семейном анамнезе удлиненного интервала QT или при сопутствующей терапии другими препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc.

Алкоголь

Миртазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на центральную нервную систему. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме препарата Дорсумио.

Особые указания, связанные с наличием в составе тизанидина

На фоне применения тизанидина, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 и/или гипотензивными препаратами, может возникать гипотензия. Выраженное снижение артериального давления (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 превышают верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата следует прекратить.

Алкоголь

Алкоголь может повысить вероятность развития нежелательных реакций (например, снижения АД и заторможенности). Тизанидин может усиливать угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме препарата Дорсумио.

С осторожностью

В связи с наличием в составе миртазапина, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с эпилепсией и органическими поражениями головного мозга (на фоне терапии миртазапином в редких случаях возможно развитие судорог), с печеночной или почечной недостаточностью, с заболеваниями сердца (нарушение проводимости, стенокардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда), с цереброваскулярными заболеваниями (в том числе с ишемическим инсультом в анамнезе), с артериальной гипотензией и состояниями, предрасполагающими к гипотонии (в том числе с дегидратацией и гиповолемией), злоупотребляющим лекарственными средствами, имеющим зависимость от лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему, с маниями, гипоманиями, нарушением мочеиспускания, в том числе при гиперплазии предстательной железы, острой закрытоугольной глаукомой и повышенным внутриглазным давлением, сахарным диабетом, при одновременном назначении бензодиазепинов.

В связи с наличием в составе тизанидина, следует соблюдать осторожность при применении у пациентов старше 65 лет (опыт применения тизанидина у данной категории пациентов ограничен), у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести или пациентов с нарушением функции почек, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, amitриптилин, азитромицин).

Вспомогательные вещества

Препарат Дорсумио содержит маннитол, который может оказывать слабое слабительное действие.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с наличием в составе миртазапина

Фармакодинамическое взаимодействие

Миртазапин не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО и в течение двух недель после прекращения лечения ингибитором МАО. Лечение ингибиторами МАО следует начинать не ранее, чем через две недели после прекращения лечения миртазапином.

Одновременный прием с другими серотонинергическими препаратами (L-триптофаном, триптанами, трамадолом, линезолидом, метиленовым синим, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, венлафаксином, препаратами лития и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4.).

Миртазапин может усиливать седативные свойства бензодиазепинов и других седативных средств (в частности, большинства антипсихотических средств, антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, опиоидов). Следует проявлять осторожность при назначении вышеуказанных лекарственных средств вместе с миртазапином и проводить более тщательный клинический мониторинг.

Миртазапин может усиливать депрессивное действие алкоголя на центральную нервную систему, поэтому пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать употребления спиртных напитков при приеме миртазапина.

При применении миртазапина в дозе 30 мг один раз в сутки вызывал небольшое, но статистически достоверное повышение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших лечение варфарином. Нельзя исключать более выраженный эффект при более высокой дозе миртазапина. Рекомендуется контролировать МНО в случае лечения варфарином в сочетании с миртазапином.

При одновременном применении миртазапина с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc (например, некоторые антипсихотические препараты или антибиотики), а также при передозировке миртазапином повышается риск удлинения интервала QT на ЭКГ и/или возникновения желудочковых аритмий (например, тахикардии по типу «пируэт»).

Фармакокинетическое взаимодействие

Карбамазепин и фенитоин (индукторы изофермента CYP3A4) увеличивали клиренс миртазапина приблизительно в два раза, что приводило к снижению концентраций миртазапина в плазме крови на 60 % и 45 %, соответственно. При добавлении карбамазепина или другого индуктора печеночного метаболизма (например, рифампицина) к терапии миртазапином дозу миртазапина при необходимости следует увеличить. При прекращении приема индукторов печеночного метаболизма может возникнуть необходимость снижения дозы миртазапина.

Применение в сочетании с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводило к повышению максимальной концентрации в плазме крови и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») миртазапина приблизительно на 40 % и 50 %, соответственно.

При применении миртазапина в сочетании с циметидином (слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) средняя концентрация миртазапина в плазме крови увеличивается более чем на 50 %. Следует проявлять осторожность при применении миртазапина в сочетании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами протеазы ВИЧ, азольными противогрибковыми лекарственными препаратами, эритромицином или нефазодоном.

В исследованиях по изучению взаимодействий миртазапин не оказывал влияния на фармакокинетику рисперидона, пароксетина, amitриптилина или препаратов лития.

Взаимодействия, связанные с наличием в составе тизанидина

При применении тизанидина 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 QTc.

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

Противопоказанные комбинации

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 увеличению 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

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, требующие соблюдения осторожности

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

Гипотензивные препараты

Одновременное применение тизанидина 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 тизанидина 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.

Курение табака

Системная биодоступность тизанидина у курящих пациентов (более 10 сигарет в день) снижена примерно на 30 %.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано.

Имеющиеся ограниченные данные указывают на то, что при применении миртазапина у беременных женщин не было выявлено повышенного риска врожденных пороков развития плода. В ходе исследований у животных не было выявлено клинически значимого тератогенного действия, однако отмечалось токсическое влияние на плод. По эпидемиологическим данным применение ингибиторов обратного захвата серотонина при беременности, особенно на поздних сроках, может повысить риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Несмотря на отсутствие данных клинических испытаний, подтверждающих взаимосвязь между применением миртазапина и развитием ПЛГН, потенциальный риск нельзя исключать, принимая во внимание механизм действия миртазапина (повышение концентрации серотонина).

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 тизанидина. 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.

Тест на беременность

Перед началом применения препарата Дорсумио у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется получить результат теста на беременность.

Контрацепция

Следует информировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии тизанидина 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%).

Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Исследования на животных и ограниченные данные исследований в отношении человека показали выделение миртазапина в грудное молоко только в очень небольших количествах.

В исследованиях у животных также показано, что тизанидин выделяется в небольших количествах с молоком лактирующих самок.

Фертильность

Данные у человека отсутствуют.

Исследования репродуктивной токсичности миртазапина на животных не продемонстрировали какого-либо влияния 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не изучалось, однако, учитывая механизм действия и профиль возможных нежелательных реакций, можно предположить, что препарат оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможности снижении концентрации внимания, возникновения сонливости, головокружения или каких-либо признаков артериальной гипотензии при приеме препарата. В период лечения препаратом пациентам следует избегать управления транспортными средствами и механизмами и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с депрессией наблюдается ряд симптомов, обусловленных заболеванием, поэтому иногда бывает трудно различить симптомы самого заболевания, и симптомы, вызванные применением препарата.

При приеме малых доз тизанидина, 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 носят преходящий характер. При приеме более высоких доз, рекомендуемых для лечения спастичности, вышеперечисленные нежелательные реакции возникают чаще и более выражены, однако они редко требуют прекращения отмены препарата в связи с тяжестью нежелательной реакции. Кроме того, могут возникать следующие явления: брадикардия, мышечная слабость, бессонница, нарушения сна, галлюцинации, гепатит.

Резюме нежелательных реакций

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях препарата были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: усиление аппетита.

Психические нарушения

Частота неизвестна: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головная боль, головокружение, сомнолентность.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: гипотензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: дисгевзия, рвота, сухость во рту, тошнота.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: астения, отечность.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: увеличение веса.

Для миртазапина известны также следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: угнетение функции костного мозга (гранулоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения).

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: увеличение массы тела, повышенный аппетит;

Частота неизвестна: гипонатриемия.

Психические нарушения

Часто: необычные сны, спутанность сознания, тревога, бессонница;

Нечасто: ночные кошмары, мания, ажитация, галлюцинации, психомоторное возбуждение (в том числе акатизия, гиперкинезия);

Редко: агрессивность;

Частота неизвестна: суицидальные мысли, суицидальное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, седация, головная боль;

Часто: заторможенность, головокружение, тремор, амнезия;

Нечасто: парестезия, синдром «беспокойных ног», обморок;

Редко: миоклонус;

Частота неизвестна: судороги, серотониновый синдром, парестезии слизистой оболочки полости рта, дизартрия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия;

Нечасто: снижение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: сухость во рту;

Часто: тошнота, диарея, рвота, запор;

Нечасто: гипестезия слизистой оболочки полости рта;

Редко: панкреатит;

Частота неизвестна: отек слизистой оболочки полости рта, повышенное слюноотделение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение активности трансаминаз сыворотки.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь;

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, миалгия, боль в спине;

Частота неизвестна: рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: задержка мочи.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: периферические отеки, утомляемость;

Частота неизвестна: сомнамбулизм, генерализованный отек, локализованный отек.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: увеличение активности креатинкиназы.

Для тизанидина известны также следующие нежелательные реакции:

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).

Желудочно-кишечные нарушения

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, скелетной 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. При резкой отмене после продолжи-

тельного лечения и/или приема высоких доз тизанидина (а также после одновременного применения вместе с гипотензивными препаратами) отмечалось развитие тахикардии и повышение АД, способное в отдельных случаях привести к острому нарушению мозгового кровообращения, в связи с чем дозу препарата следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеющийся опыт наблюдения случаев передозировки только миртазапином указывает на то, что симптомы обычно слабо выражены. Сообщалось об угнетении центральной нервной системы, сопровождавшемся дезориентацией и продолжительным седативным эффектом в сочетании с тахикардией и незначительным повышением или понижением артериального давления. Однако при приеме доз, значительно превышающих терапевтическую дозу, особенно при передозировках несколькими препаратами, принятыми одновременно, существует вероятность более серьезных последствий (включая летальный исход). В таких случаях также сообщалось об удлинении интервала QT и тахикардии по типу «пируэт».

Известными симптомами передозировки тизанидином являются: тошнота, рвота, снижение АД, удлинение интервала QTc, головокружение, сонливость, миоз, беспокойство, угнетение дыхания, кома. К настоящему времени известно несколько сообщений о передозировке только тизанидином, включая случай, когда принятая доза составила 400 мг. Во всех случаях выздоровление прошло без особенностей.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение для поддержания жизненно важных функций организма, а также мониторинг ЭКГ. Следует ввести активированный уголь или выполнить промывание желудка. Форсированный диурез, возможно, ускорит выведение тизанидина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M03BX

Механизм действия

Тизанидин - миорелаксант центрального действия. Основная точка приложения его действия находится в спинном мозге. Активируя пресинаптические альфа₂-рецепторы, он подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов. 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. Эффективен как при остром болезненном мышечном спазме и ноцецептивной боли, 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. В дополнение к миорелаксирующим свойствам, тизанидин оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект.

Миртазапин является антагонистом пресинаптических альфа₂-адренорецепторов и блокирует серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы и активен в отношении нейропатического болевого синдрома. Механизм противоболевого действия миртазапина обусловлен одновременным действием на норадренергическую (за счет антагонизма к пресинаптическим альфа₂-адренорецепторам) и серотонинергическую системы, что способствует восстановлению активности нисходящих систем подавления боли. Некоторые седативные свойства миртазапина обусловлены его антагонистической активностью по отношению к H₁-гистаминовым рецепторам. Обладает антидепрессивным действием, улучшает психоэмоциональное состояние. Миртазапин практически не обладает м-холиноблокирующей активностью.

Фармакодинамические эффекты

Синергия двух компонентов обеспечивает двойное противоболевое действие с миорелаксantным и антидепрессивным эффектами.

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании препарата у взрослых пациентов с хроническим болевым синдромом, связанным со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (поясничный синдром): люмбаго с ишиасом или боль внизу спины (поясничная боль, напряжение внизу спины, люмбаго без детального уточнения), сопровождающийся психоэмоциональными нарушениями (легкая или умеренная депрессия), применение препарата статистически значимо приводило к снижению боли в покое к 22±1 дню терапии по сравнению с препаратом сравнения (Сирдалуд); а также к снижению уровня депрессии по Шкале депрессии Бека к 29±1 дню терапии.

Дети

Клинические исследования у детей не проводились.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) для миртазапина при приеме одной таблетки препарата Дорсумио составляет (M±SD) – 32,857±11,043 нг/мл, время ее достижения (T_{max}) 1,001±0,252 часа (медиана 1 час). Средняя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}) для миртазапина составляет (M±SD) – 229,361±81,134 ч×нг/мл.

При приеме одной таблетки препарата Дорсумио тизанидин всасывается в кровь за ($T_{\max}$) $3,357 \pm 1,657$ часа (медиана 3,5 часа). $C_{\max}$ для тизанидина составляет ($M \pm SD$) – $4,467 \pm 1,866$ нг/мл. AUC_{0-t} для тизанидина составляет ($M \pm SD$) – $28,698 \pm 16,858$ ч $\times$ нг/мл.

Приём пищи одновременно с препаратом не оказывает влияния на фармакокинетику миртазапина, но увеличивает максимальную концентрацию и биодоступность тизанидина, при этом также увеличивается время достижения его максимальной концентрации.

Распределение

Около 85 % миртазапина связывается с белками плазмы. Связывание с белками плазмы крови тизанидина составляет 30 %.

Среднее время удержания (MRT) для миртазапина при приеме одной таблетки препарата Дорсумио составляет ($M \pm SD$) – $11,548 \pm 4,315$ часа, объем распределения (V_d) – $1328,813 \pm 326,894$ л.

MRT для тизанидина при приеме одной таблетки препарата Дорсумио составляет ($M \pm SD$) – $4,751 \pm 1,002$ часа, V_d – $1194,375 \pm 468,31$ л.

Биотрансформация

Основными путями метаболизма миртазапина в организме являются деметилирование и окисление с последующей конъюгацией. Изоферменты цитохрома P450 (CYP2D6 и CYP1A2) участвуют в образовании 8-гидрокси-метаболита миртазапина, в то время как изофермент CYP3A4, предположительно, определяет образование N-деметилированных и N-окисленных метаболитов. Деметилмиртазапин фармакологически активен.

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

Миртазапин выводится почками и с желчью.

Выведение тизанидина осуществляется преимущественно почками (приблизительно 70 % дозы) в виде метаболитов; на долю неизмененного вещества приходится около 4,5 %.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) для миртазапина при приеме одной таблетки препарата Дорсумио составляет ($M \pm SD$) – $16,581 \pm 8,165$ часа.

$T_{1/2}$ тизанидина при приеме одной таблетки препарата Дорсумио составляет ($M \pm SD$) – $3,803 \pm 1,853$ часа.

Особые группы пациентов

Клиренс миртазапина снижается у пациентов с нарушением функции почек или печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

По результатам токсикологических исследований препарат Дорсумио можно отнести к 3 классу «умеренно токсичные вещества» по классификации Hodge и Sterner.

В экспериментальных исследованиях по результатам микроядерного теста и теста ДНК-комет показано, что препарат Дорсумио не проявляет генотоксических свойств.

При введении препарата Дорсумио кроликам в течение 180 дней в дозе 30 мг/кг по миртазапину и 12 мг/кг по тизанидину, что в 45 раз превышает терапевтическую дозу для человека, признаков иммунотоксичности не выявлено.

При введении препарата Дорсумио крысам в течение 90 дней в дозе 75 мг/кг по миртазапину и 30 мг/кг по тизанидину, что в 57 раз превышает терапевтическую для человека, и кроликам

в течение 90 дней в дозе 20 мг/кг по миртазапину и 8 мг/кг по тизанидину, что в 30 раз превышает терапевтическую для человека, по результатам лабораторных исследований и аутопсии выявлено наличие гепатотоксических свойств и умеренного местно-раздражающего действия, обратимого через 30 дней после отмены препарата.

Препарат не оказывал отрицательного влияния на органы репродуктивной системы при введении кроликам в течение 180 дней в дозе 30 мг/кг по миртазапину и 12 мг/кг по тизанидину, что в 45 раз превышает терапевтическую дозу для человека.

В экспериментальных исследованиях на модели инициации реакции внутривенного самовведения у мышей, показано, что комбинация миртазапина и тизанидина не обладает первично-подкрепляющими свойствами.

Отмена препарата после 180 дней введения кроликам в дозе 30 мг/кг по миртазапину и 12 мг/кг по тизанидину, что в 45 раз превышает терапевтическую дозу для человека, не приводила к развитию синдрома отмены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

1-ый слой таблетки

маннитол
целлюлоза микрокристаллическая
повидон
кросповидон
кремния диоксид коллоидный безводный
магния стеарат

2-ой слой таблетки

метакрилата аммония сополимер (тип Б)
метакрилата аммония сополимер (тип А)
гипромеллоза
кремния диоксид коллоидный безводный
стеариновая кислота

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала (полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного

препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс: +7 (495) 933-48-63.

Электронная почта: info@valentapharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141108, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс: +7 (495) 933-48-63.

Электронная почта: info@valentapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004208)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дорсумио доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>