

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тизанидин, 2 мг, таблетки

Тизанидин, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тизанидин.

Тизанидин, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг тизанидина в виде тизанидина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. раздел 4.4).

Тизанидин, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг тизанидина в виде тизанидина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Тизанидин, 2 мг, таблетки

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

Тизанидин, 4 мг, таблетки

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

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

— Болезненный мышечный спазм:

- связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (в том числе дорсалгия: боль в шейном и поясничных 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Применение препарата в начальной дозе 2 мг 3 раза в сутки снижает риск развития побочных эффектов.

При болезненном мышечном спазме применяют 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. Обычно 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

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (при клиренсе креатинина менее 25 мл/мин) рекомендуемая начальная доза – 2 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы проводят постепенно, медленно, с учетом переносимости и эффективности. Если необходимо получить более выраженный эффект, рекомендуется сначала увеличить дозу, назначаемую 1 раз в сутки, затем увеличивают кратность применения.

Пациенты с нарушением функции печени

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

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести препарат следует применять с осторожностью. Рекомендуется 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 4.4.

Дети

Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет ограничен. Применение тизанидина у пациентов данной популяции не рекомендовано.

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.

При резкой отмене тизанидина после продолжительного лечения и/или приема высоких доз препарата (а также после одновременного применения вместе с гипотензивными препаратами): отмечалось развитие тахикардии и повышение артериального давления, в отдельных случаях – острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем дозу препарата Тизанидин следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тизанидину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

Нарушение функции печени тяжелой степени;

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2 (флувоксамин и ципрофлоксацин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении тизанидина у пациентов:

- с нарушением функции печени средней степени тяжести,
- с нарушением функции почек,
- в возрасте старше 65 лет,
- с синдромом врожденного удлинения интервала QT и при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, амитриптилин, азитромицин).

Гипотензия может возникать на фоне применения тизанидина, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 и/или антигипертензивными препаратами. Выраженное снижение артериального давления 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 тех пациентов, которым назначается 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 уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке устойчиво превышают верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата следует прекратить.

Дети

Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет ограничен. Применение тизанидина у пациентов данной популяции не рекомендовано.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP1A2

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

Индукторы изофермента CYP1A2

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

Противопоказанные комбинации с тизанидином

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

При применении тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином отмечается 33-кратное и 10-кратное увеличение AUC тизанидина, соответственно. Результатом сочетанного применения может оказаться клинически значимое и продолжительное снижение артериального давления, сопровождающееся сонливостью, головокружением, снижением скорости психомоторных реакций (в отдельных случаях вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

Нерекомендуемые комбинации с тизанидином

Не рекомендуется назначать тизанидин совместно 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 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 артериального давления (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 артериального давления, в отдельных случаях способное 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 тизанидина 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).

Другие лекарственные средства

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

Курение

Системная биодоступность тизанидина у курящих пациентов (более 10 сигарет в день) снижена примерно на 30%. Длительная терапия тизанидином у курящих пациентов может потребовать более высоких доз тизанидина, чем средние терапевтические.

Этанол

Во время терапии тизанидином следует избегать приема алкоголя, т.к. он может повысить вероятность развития нежелательных явлений (например, снижения артериального

давления и заторможенности). Тизанидин может усиливать подавляющее действие этанола на центральную нервную систему.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Тест на беременность

Перед началом применения препарата Тизанидин у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендовано получить результат теста на беременность. Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях на животных.

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%).

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.

Лактация

В исследованиях на животных тизанидин выделялся в небольших количествах с молоком лактирующих самок. На время лечения тизанидином следует прекратить грудное вскармливание, так как нет данных о проникновении препарата 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 со стороны матери 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

Учитывая возможность развития побочных реакций (сонливость, головокружение или какие-либо признаки артериальной гипотензии), следует воздержаться от управления транспортными средствами, точными механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

При приеме более высоких доз, рекомендованных для лечения спастичности, вышеперечисленные побочные реакции возникают чаще и более выражены, однако они редко требуют отмены препарата в связи с тяжестью побочных реакций. Кроме того, могут возникать следующие явления: брадикардия, мышечная слабость, бессонница, нарушения сна, галлюцинации, гепатит.

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): 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).

Психические нарушения:

часто – бессонница, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – 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 – сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства;

часто – тошнота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – мышечная слабость.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – повышение активности печеночных трансаминаз.

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

Отдельные сообщения о нежелательных явлениях по данным применения в клинической практике:

На фоне терапии тизанидином в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления без указаний на причинно-следственную связь с применением препарата (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:

вертиго.

Нарушения со стороны органа зрения:

затуманивание зрения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

кожная сыпь, эритема, кожный зуд, дерматит.

Общие расстройства и реакции в месте введения:

астения, синдром отмены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

К настоящему времени известны случаи о передозировке тизанидином, включая случай, когда принятая доза составила 400 мг. Во всех случаях восстановление проходило без особенностей.

Симптомы

Тошнота, рвота, снижение артериального давления, удлинение интервала QT(c), головокружение, сонливость, миоз, тревожность, нарушение дыхания, кома.

Лечение

Для выведения тизанидина из организма рекомендуется многократное применение активированного угля. Проведение форсированного диуреза, возможно, также ускорит выведение тизанидина. В дальнейшем проводят симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M03BX02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

Тизанидин эффективен как при остром болезненном спазме, так и при хронической спастичности спинального и церебрального генеза. Снижает 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 АД) препарата зависят от концентрации тизанидина в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь 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 составляет 12,3 нг/мл и 15,6 нг/мл после однократного и многократного приема тизанидина в дозе 4 мг соответственно.

Распределение

Среднее значение объема распределения в равновесном состоянии при внутривенном введении составляет 2,6 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет 30%.

Биотрансформация

Тизанидин метаболизируется быстро и в значительной степени в печени (около 95%) с образованием неактивных метаболитов. *In vitro* было показано, что тизанидин в основном метаболизируется изоферментом CYP1A2 системы цитохрома P450.

Элиминация

Среднее значение периода полувыведения тизанидина из системного кровотока (T_{1/2}) составляет 2-4 ч. Тизанидин выводится преимущественно почками (приблизительно 70%

дозы) в виде метаболитов; на долю неизмененного вещества приходится около 4,5%.

Влияние пищи

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, считается, что 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 25 мл/мин) средняя максимальная концентрация тизанидина в плазме крови (C_{max}) в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) достигает 14 ч, что приводит к увеличенной (примерно в 6 раз) системной биодоступности тизанидина (измеренной по AUC).

Пациенты с нарушением функции печени

Специфических исследований у данной категории пациентов проведено не было. Так как тизанидин преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP1A2 системы цитохрома, нарушение функции печени может приводить к увеличению системного воздействия тизанидина.

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике тизанидина у данной группы пациентов ограничены.

Пол

Пол не влияет на фармакокинетические параметры тизанидина.

Раса

Фармакокинетические различия по расовому признаку не были изучены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102,

Лактоза безводная,

Кремния диоксид коллоидный,

Магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 100 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена для упаковки лекарственных средств.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г.

Березовский, улица Кольцевая, 13а

тел./факс: (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г.

Березовский, улица Кольцевая, 13а

тел./факс: (343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тизанидин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.02.2025 № 5573
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

коммуникационной сети «Интернет» <http://ecc.eacunion.org/>