

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

Тизанидин-СЗ, 2 мг, таблетки

Тизанидин-СЗ, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тизанидин.

Тизанидин-СЗ, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг тизанидина гидрохлорида.

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

Тизанидин-СЗ, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг тизанидина гидрохлорида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской с одной стороны. Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

Препарат Тизанидин-СЗ 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 и повреждениях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения и детском церебральном параличе (пациенты старше 18 лет).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Тизанидин-СЗ 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 нежелательных реакций.

При *болезненном мышечном спазме* препарат Тизанидин-СЗ 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 – 2 мг 3 раза в день, затем дозу постепенно увеличивают на 2–4 мг с интервалами 3–7 дней. Оптимальная суточная доза 12–24 мг в 3–4 приема, максимальная суточная доза – 36 мг.

Прерывание лечения

При прекращении терапии препаратом Тизанидин-СЗ 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 (АД), в отдельных случаях – острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем дозу препарата Тизанидин-СЗ следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина (КК) менее 25 мл/мин) прием начинают с 2 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу повышают постепенно с учетом переносимости. Если необходимо получить более выраженный эффект, рекомендуется сначала увеличить дозу, назначаемую 1 раз в день, затем – кратность назначения.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Тизанидин-СЗ у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени противопоказано. У пациентов с нарушением функции печени средней степени препарат следует применять с осторожностью; рекомендовано начинать терапию с минимальной дозы, с постепенным повышением до достижения оптимального соотношения переносимости и эффективности терапии. Рекомендации по контролю показателей функции печени указаны в разделе 4.4.

Пациенты пожилого возраста

Опыт применения тизанидина 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.

Дети

Применение тизанидина у детей до 18 лет не рекомендуется, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Способ применения

Препарат принимают внутрь. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Прерывание лечения

При прекращении терапии препаратом Тизанидин-СЗ 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.

Дозу препарата Тизанидин-СЗ следует снижать постепенно до полной отмены препарата (см. раздел 4.8.).

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 препарата Тизанидин-СЗ, 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.

Пациентам с синдромом врожденного удлинения интервала QT тизанидин следует назначать с осторожностью.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или сердечной недостаточностью следует регулярно контролировать ЭКГ.

У пациентов с миастенией следует применять с особой осторожностью только в случаях, когда ожидаемая польза существенно превышает возможный риск.

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 Тизанидин-СЗ следует прекратить.

Вспомогательные вещества

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

Дети

Не рекомендуется применение препарата у детей младше 18 лет в связи с недостаточностью данных.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 QT(c).

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 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 площади под кривой «концентрация – время» (AUC) тизанидина. В результате могут возникнуть клинически значимое и продолжительное снижение АД, приводящее к сонливости, головокружению, слабости и замедлению психомоторных реакций (в отдельных случаях к потере сознания); удлинение интервала QT.

Нерекомендуемые комбинации с тизанидином

Не рекомендуется применять тизанидин одновременно с другими ингибиторами изофермента CYP1A2 – антиаритмическими препаратами (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидином, некоторыми фторхинолонами (эноксацин, пефлоксацин, 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 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 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).

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 тизанидином следует избегать приема алкоголя, так как он может повысить вероятность развития нежелательных реакций (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 α_2 -адренорецепторов (например, клонидином) вследствие потенциального усиления гипотензивного эффекта.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Тест на беременность

Перед началом применения препарата Тизанидин-СЗ 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 $< 1 \%$) (см. раздел 4.5.).

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. Не следует применять препарат Тизанидин-СЗ 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 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 нежелательных реакций (сонливость, головокружение или какие-либо признаки артериальной гипотензии), следует воздержаться от управления транспортными средствами, точными механизмами.

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 АД, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз. Обычно вышеописанные нежелательные реакции умеренно выражены и преходящи.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): 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).

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 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 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 препарата Тизанидин-СЗ после продолжительного лечения и/или приема высоких доз препарата (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 Тизанидин-СЗ следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций (по данным применения в клинической практике)

Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о нежелательных реакциях поступают в добровольном порядке из 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 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.

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

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

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, головокружение, сонливость, удлинение интервала QT(c), миоз, беспокойство, угнетение дыхания, кома.

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля, проведение форсированного диуреза, симптоматическая терапия.

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 α_2 -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 и увеличивается объем активных движений.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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 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.

Влияние пищи

Одновременный прием пищи не влияет на фармакокинетику. 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 не отмечается.

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 %) биотрансформируется в печени. *In vitro* тизанидин биотрансформируется в основном изоферментом CYP1A2 системы цитохрома P450. Метаболиты неактивны.

Элиминация

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 %.

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике у пациентов старше 65 лет ограничены.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью ($КК \leq 25$ мл/мин) $C_{\max}$ тизанидина в плазме крови в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, конечный $T_{1/2}$ достигает 14 часов, что приводит к увеличению AUC примерно в 6 раз.

Печеночная недостаточность

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

Пол

Пол не оказывает влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.

Раса

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат
целлюлоза микрокристаллическая 102
кремния диоксид коллоидный (аэросил)
магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 2, 3, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово,
ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское,
гп. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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