

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тизанидин-Тева, 2 мг, таблетки

Тизанидин-Тева, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тизанидин.

Тизанидин-Тева, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,29 мг тизанидина гидрохлорида (в пересчете на тизанидин 2,00 мг).

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

Тизанидин-Тева, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4,58 мг тизанидина гидрохлорида (в пересчете на тизанидин 4,00 мг).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Тизанидин-Тева, 2 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне и гравировкой «Т2» - на другой.

Тизанидин-Тева, 4 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с крестообразной риской на одной стороне и гравировкой «Т4» - на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тизанидин-Тева показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в следующих случаях:

- 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

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

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

Болезненный мышечный спазм

Препарат Тизанидин-Тева 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).

Спастичность скелетных мышц, обусловленная неврологическими заболеваниями

Начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Дозу можно повышать постепенно, на 2–4 мг, с интервалами от 3–4 до 7 дней. Как правило, оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе от 12 до 24 мг, разделенной на 3 или 4 приема через равные промежутки времени. Не следует превышать дозу 36 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 25 мл/мин) рекомендуется начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы проводят малыми «шагами» с учетом переносимости и эффективности. При необходимости достижения более выраженного

эффекта рекомендуется сначала увеличить дозу, применяемую 1 раз в сутки, после чего увеличивают кратность применения.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Тизанидин-Тева у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени противопоказано.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести препарат следует применять с осторожностью; рекомендовано начинать терапию с минимальной дозы, с постепенным повышением до достижения оптимального соотношения переносимости и эффективности терапии. Рекомендации по контролю показателей функции печени указаны (см. раздел 4.4.).

Прерывание лечения

При прекращении терапии препаратом Тизанидин-Тева с целью уменьшения риска развития рикошетной гипертензии и тахикардии следует медленно снижать дозу до полной отмены препарата, в особенности у пациентов, получающих высокие дозы препарата в течение длительного времени.

Дети

Безопасность и эффективность тизанидина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены (см. раздел 4.4.).

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки 2 мг и 4 мг могут быть разделены по риске на части для облегчения глотания.

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, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов старше 65 лет, пациентов с нарушением функции почек, пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести.

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

Особые указания

Гипотензия может возникать на фоне применения препарата Тизанидин-Тева, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 и/или гипотензивными препаратами. 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 Тизанидин-Тева следует прекратить.

Вспомогательные вещества

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

Дети

Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет ограничен. Применение препарата Тизанидин-Тева у пациентов данной популяции не рекомендовано.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Противопоказанные комбинации с тизанидином

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

При применении тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином отмечается соответственно 33-кратное и 10-кратное увеличение AUC тизанидина. Результатом одновременного применения может оказаться значимая и длительная гипотензия, сопровождающаяся сонливостью, головокружением, снижением скорости психомоторных реакций (в отдельных случаях вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

Нерекомендуемые комбинации с тизанидином

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

Комбинации с тизанидином, требующие соблюдения осторожности

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

Гипотензивные препараты

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

При резкой отмене препарата Тизанидин-Тева после одновременного применения с гипотензивными препаратами отмечалось развитие тахикардии и повышение АД, которое в отдельных случаях может привести к острому нарушению мозгового кровообращения.

Рифампицин

Одновременный прием тизанидина и рифампицина приводит к 50 % снижению концентрации тизанидина в плазме крови. Вследствие этого терапевтическое действие препарата может снижаться, что может иметь клиническую значимость для некоторых пациентов. Следует избегать длительного одновременного применения рифампицина и тизанидина, при невозможности рекомендуется тщательный подбор дозы тизанидина (увеличение).

Курение табака

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

Алкоголь

Во время терапии препаратом следует избегать приема алкоголя, так как он может повысить вероятность развития нежелательных явлений (например, снижение АД и заторможенности). Тизанидин может усиливать угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему.

Другие лекарственные средства

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Тест на беременность

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

Контрацепция

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях на животных. Во время применения препарата, а также в течение 1 суток после прекращения приема препарата пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные способы контрацепции (при правильном и длительном использовании которых частота наступления беременности составляет < 1 %).

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 репродуктивной функции у крыс в дозах 3 мг/кг в сутки и у кроликов в дозах 30 мг/кг в сутки не выявлено явлений тератогенности. При применении в дозах 10 и 30 мг/кг в сутки у животных (крысы) отмечено увеличение срока гестации, зарегистрированы случаи пренатальной и постнатальной потери плода, а также задержка развития плода. При применении вышеуказанных доз у самок отмечались выраженные признаки миорелаксации и седации. Исходя из площади поверхности тела, указанные дозы превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека (0,72 мг/кг в сутки) в 2,2 и 6,7 раз.

Лактация

В исследованиях у животных тизанидин выделялся в небольших количествах с молоком лактирующих самок. Не следует применять препарат в период грудного вскармливания, так как нет данных о проникновении тизанидина в грудное молоко у человека.

Фертильность

В исследованиях у животных не отмечалось неблагоприятного влияния на фертильность особей мужского и женского пола при применении тизанидина в дозе 10 мг/кг в сутки и 3 мг/кг в сутки соответственно. Отмечалось уменьшение фертильности у особей мужского пола, получавших тизанидин в дозе, превышающей 30 мг/кг в сутки, и у особей женского пола - в дозе, превышающей 10 мг/кг в сутки. Исходя из площади поверхности тела, указанные дозы превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека (0,72 мг/кг в сутки) в 2,2 и 6,7 раз. При применении указанных доз у крыс отмечались поведенческие эффекты и клинические признаки, включающие выраженную седацию, уменьшение массы тела и атаксию.

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

Пациентам, у которых на фоне применения препарата отмечается сонливость, головокружение или какие-либо признаки артериальной гипотензии, следует рекомендовать воздержаться от видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстрой реакции, например, управления транспортными средствами и механизмами.

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 побочные реакции умеренно выражены и преходящи.

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

Резюме нежелательных реакций

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и системы органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для

оценки частоты развития НР использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек и крапивницу.

Психические нарушения: часто - бессонница, нарушения сна; редко - галлюцинации*; частота неизвестна - спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - сонливость, головокружение; частота неизвестна - головная боль, атаксия, дизартрия.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна - затуманивание зрения.

Нарушения со стороны сердца: часто - брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто - снижение артериального давления (в отдельных случаях выраженное, вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто - желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту; часто - тошнота; частота неизвестна - боль в животе, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - кожная сыпь; частота неизвестна - эритема, кожный зуд, дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто - мышечная слабость.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость; часто - синдром «отмены»**; частота неизвестна - астения, потеря аппетита.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности печеночных трансаминаз.

* Галлюцинации, как правило, возможны у пациентов, применяющих потенциально галлюциногенные препараты, например, антидепрессанты.

** При резкой отмене препарата Тизанидин-Тева после продолжительного лечения и/или приема высоких доз препарата (а также после применения вместе с гипотензивными препаратами) повышается риск развития тахикардии, повышения АД, в отдельных случаях - острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем дозу препарата Тизанидин-Тева 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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, 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, удлинение интервала QT(c), головокружение, сонливость, миоз, беспокойство, угнетение дыхания, кома.

Лечение

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

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.

Препарат Тизанидин-Тева эффективен как при остром болезненном мышечном спазме, так и при хронической спастичности спинального и церебрального генеза. Уменьшает спастичность и клонические судороги, вследствие чего снижается сопротивление пассивным движениям и увеличивается объем активных движений.

Миорелаксирующий эффект (измерение по шкале Ашворта и с помощью «маятникового» теста) и побочные действия (снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение 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 % (коэффициент изменчивости – 38 %). $C_{\max}$ тизанидина равно 12,3 нг/мл и 15,6 нг/мл после однократного и многократного приема тизанидина в дозе 4 мг соответственно.

Влияние пищи

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

Несмотря на то, что значение $C_{\max}$ возрастает на 1/3 при приеме после еды, это не является клинически значимым. Существенного влияния на всасывание (AUC, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») 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 %) метаболизируется в печени. *In vitro* тизанидин метаболизируется в основном изоферментом CYP1A2 системы цитохрома P450. Метаболиты неактивны.

Элиминация

Средний период полувыведения тизанидина из системного кровотока составляет 2–4 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.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ≤ 25 мл/мин) $C_{\max}$ тизанидина в плазме крови в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, конечный период полувыведения достигает 14 часов, что приводит к увеличенной (примерно в 6 раз) системной биодоступности тизанидина (измеренной по AUC).

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетике у пациентов старше 65 лет ограничены.

Зависимость от пола и расовой принадлежности

Пол не оказывает влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Тизанидин-Тева, 2 мг, таблетки

лактоза (лактоза безводная)

проСолв SMCC 50 (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный)

проСолв SMCC 90 (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный)

стеариновая кислота

Тизанидин-Тева, 4 мг, таблетки

лактоза (лактоза безводная)

проСолв SMCC 50 (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный)

проСолв SMCC 90 (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный)

стеариновая кислота

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 2, 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Телефон: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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