

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТИЗАЛУД

Состав:

действующее вещество: tizanidine;

1 таблетка содержит тизанидина 2 мг или 4 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кремния диоксид коллоидный безводный, кислота стеариновая.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Миорелаксанты центрального действия. Код АТХ М03В Х02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Тизанидин - релаксант скелетной мускулатуры центрального действия. Основным местом его действия является спинной мозг. Стимулируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, он угнетает высвобождение аминокислот, которые стимулируют рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы). Вследствие этого угнетается полисинаптическая передача сигнала на уровне межнейронных связей в спинном мозге, отвечающая за чрезмерный тонус мышц, и тонус мышц понижается. Тизалуд эффективен как при острых болезненных спазмах мышц, так и при хронической спастичности спинномозгового и церебрального происхождения. Он снижает сопротивление пассивным движениям, угнетает спазм и клонические судороги и улучшает силу активных сокращений мышц.

Фармакокинетика.

Всасывание и распределение. Тизанидин быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 1 час после применения. Средняя абсолютная биодоступность составляет 34 %. Средний объем распределения стабильного состояния (V_{ss}) после внутривенного применения составляет 2,6 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет 30 %. Относительно низкое среди пациентов отклонение фармакокинетических параметров (C_{max} и AUC) облегчает достоверную предварительную оценку уровней в плазме крови после применения перорально.

Метаболизм/выведение. Лекарственное средство подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму в печени. Тизанидин метаболизируется преимущественно CYP1A2. Метаболиты неактивны. Они выводятся преимущественно почками (70 %). Выведение суммарной радиоактивности (т.е. субстанции в неизменной форме и метаболитов) является двухфазным, с быстрой начальной фазой (период полувыведения $T_{1/2} = 2,5$ часа) и более медленной фазой элиминации ($T_{1/2} = 22$ часа). Лишь небольшое количество субстанции в неизменной форме

(около 2,7 %) выводится почками. Средний период полувыведения субстанции в неизменной форме составляет 2-4 часа.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 25 мл/мин) среднее значение максимальной концентрации в плазме крови в 2 раза превышает этот показатель у здоровых добровольцев, а конечный период полувыведения удлиняется приблизительно до 14 часов, вследствие чего площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) возрастает в среднем в 6 раз.

Исследований у пациентов с нарушениями функции печени не проводили.

Тизанидин метаболизируется изоферментом CYP1A2 в печени. У пациентов с нарушениями функции печени могут проявляться более высокие концентрации субстанции в плазме крови.

Тизалуд противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Фармакокинетические данные относительно пациентов пожилого возраста ограничены.

Пол не влияет на фармакокинетические свойства тизанидина.

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакинетическую тизанидина не изучали.

Влияние пищи. Одновременное употребление пищи не влияет на фармакокинетический профиль таблеток Тизалуд. Хотя значение максимальной концентрации возрастает на треть, это не является клинически значимым. Существенного влияния на всасывание не отмечалось.

Клинические характеристики.

Показания.

- Болезненный мышечный спазм.
- Спастичность вследствие рассеянного склероза.
- Спастичность вследствие поражений спинного мозга.
- Спастичность вследствие поражений головного мозга.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к тизанидину или к любым вспомогательным веществам лекарственного средства.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Одновременное применение тизанидина с мощными ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Одновременное применение известных ингибиторов CYP1A2 может повысить уровень тизанидина в плазме крови. Повышение уровня тизанидина в плазме крови может привести к появлению симптомов передозировки, таких как удлинение интервала QT.

Одновременное применение известных индукторов CYP1A2 может снижать уровень тизанидина в плазме крови. Снижение уровня тизанидина в плазме крови может привести к снижению терапевтического эффекта Тизалуда.

Одновременное применение мощных ингибиторов СYP1A2, таких как флувоксамин или ципрофлоксацин, с тизанидином противопоказано. Одновременное применение тизанидина с флувоксамином увеличивает AUC тизанидина в 33 раза, тогда как одновременное применение тизанидина с ципрофлоксацином увеличивает AUC тизанидина в 10 раз. Это может привести к клинически значимому и длительному снижению артериального давления, сопровождающемуся сонливостью, головокружением и сниженной психомоторной продуктивностью.

Одновременное применение тизанидина с другими ингибиторами СYP1A2, такими как антиаритмические лекарственные средства (амиодарон, мексилетин, пропafenон), циметидин, некоторые фторхинолоны (эноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральные контрацептивы и тиклопирдин, не рекомендуется.

Одновременное применение лекарственного средства Тизалуд с антигипертензивными лекарственными средствами, включая диуретики, может иногда вызвать артериальную гипотензию и брадикардию. У некоторых пациентов, получавших одновременное лечение антигипертензивными лекарственными средствами, наблюдались рикошетная артериальная гипертензия и рикошетная тахикардия при внезапной отмене тизанидина. В отдельных случаях рикошетная артериальная гипертензия может вызвать инсульт.

Одновременное применение лекарственного средства Тизалуд с рифампицином может привести к 50 % снижению концентрации тизанидина. Таким образом, терапевтический эффект может быть снижен при применении рифампицина в течение терапии лекарственным средством Тизалуд, что может быть клинически значимым для некоторых пациентов. Длительного одновременного применения следует избегать, и если это необходимо, следует очень осторожно корректировать дозировку.

Применение лекарственного средства Тизалуд приводит к 30 % снижению системного влияния тизанидина у курящих мужчин (более 10 сигарет в сутки). Длительное применение лекарственного средства мужчинам, которые много курят, требует назначения более высоких доз лекарственного средства.

Одновременное применение лекарственного средства Тизалуд и других лекарственных средств центрального действия (например седативных и снотворных средств (бензодиазепин или баклофен), некоторых антигистаминных лекарственных средств и анальгетиков, психотропных средств, наркотических средств) может усиливать эффекты каждого из лекарственных средств и усиливать снотворный эффект Тизалуда. Это касается, в частности, одновременного употребления алкоголя, что может непредсказуемо изменить или усилить эффект Тизалуда и увеличить риск возникновения побочных реакций, поэтому следует воздержаться от употребления алкоголя.

Назначение лекарственного средства Тизалуд вместе с α_2 -адренергическими агонистами (например с клонидином) следует избегать в связи с их потенциальным аддитивным гипотензивным эффектом.

Особенности применения.

Одновременное применение СYP1A2-ингибиторов с тизанидином не рекомендуется.

После внезапной отмены лекарственного средства или быстрого снижения дозы у пациентов может возникнуть артериальная гипертензия и тахикардия. В отдельных случаях такая рикошетная артериальная гипертензия может вызвать инсульт. Лечение тизанидином не

следует прекращать внезапно, а только постепенно снижая дозу.

Для пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25 мл/мин) рекомендованная начальная доза составляет 2 мг 1 раз в сутки. Дозу следует повышать последовательно, небольшими «шагами», с учетом эффективности и переносимости. Для достижения более выраженного эффекта рекомендуется сначала увеличить дозу, которая назначается 1 раз в сутки, после чего увеличивать кратность приема.

Сообщалось о печеночной недостаточности, связанной с применением тизанидина, однако у пациентов, получавших суточные дозы до 12 мг, это наблюдалось редко. В связи с этим рекомендуется контролировать функцию печени 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии у тех пациентов, которым применяют тизанидин в дозе 12 мг или более и у пациентов с клиническими симптомами, указывающими на печеночную недостаточность (например тошнота, потеря аппетита или повышенная утомляемость неизвестной этиологии). Применение лекарственного средства Тизалуд следует прекратить, если уровни АЛТ или АСТ в сыворотке крови превышают верхний предел нормы в 3 раза и более в течение длительного периода.

Артериальная гипотензия может возникнуть во время применения тизанидина, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами СYP1A2 и/или антигипертензивными лекарственными средствами. Сообщалось о тяжелых формах артериальной гипотензии, такие как потеря сознания и циркуляторный коллапс.

Следует соблюдать осторожность при применении данного лекарственного средства со средствами, удлиняющими интервал QT (например цизаприд, амитриптилин, азитромицин).

Осторожность необходима касательно пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сердечной недостаточностью. Следует проводить контроль ЭКГ с регулярными интервалами в начале применения лекарственного средства Тизалуд таким пациентам.

Перед применением данного лекарственного средства пациентам с миастенией гравис необходимо тщательно оценивать соотношение риск-польза.

Опыт применения детям и подросткам ограничен, поэтому применение лекарственного средства Тизалуд не рекомендуется этой категории пациентов.

Следует соблюдать осторожность при применении данного лекарственного средства пациентам пожилого возраста.

Таблетки Тизалуд содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями – непереносимостью галактозы, тяжелой недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозным синдромом мальабсорбции – таблетки Тизалуд применять не рекомендуется.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Данные относительно применения лекарственного средства Тизалуд беременным женщинам ограничены, поэтому его не следует назначать в период беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью.

Установлено, что тизанидин в незначительном количестве проникает в грудное молоко. Поэтому женщинам, кормящим грудью, лекарственное средство назначать не следует.

Фертильность.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что тизанидин, который применялся в дозе 10 мг/кг в сутки у самцов крыс и в дозе 3 мг/кг в сутки у самок крыс, не вызывал нарушения фертильности. Снижение фертильности наблюдалось у самцов крыс, которые получали тизанидин в дозе 30 мг/кг в сутки и у самок крыс, которые получали тизанидин в дозе 10 мг/кг в сутки. При применении этих доз также наблюдались седация, потеря веса и атаксия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Тизанидин может вызвать сонливость, головокружение и/или артериальную гипотензию, таким образом ослабляя способность пациента управлять автомобилем или работать с механизмами. Риски возрастают при одновременном употреблении алкоголя.

Поэтому следует воздерживаться от деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстрой реакции, например от управления транспортными средствами или работы с машинами и механизмами.

Способ применения и дозы.

Тизалуд имеет узкий терапевтический диапазон и высокую вариабельность концентрации тизанидина в плазме крови у разных пациентов. Поэтому важным является применение оптимальных доз согласно с потребностью пациента. Начинать лечение следует с малой дозы 2 мг, что делает риск возникновения нежелательных эффектов от приема лекарственного средства минимальным. При необходимости дозу лекарственного средства постепенно повышать с соблюдением всех необходимых предосторожностей.

Взрослые

Облегчение болезненных мышечных спазмов

Применять 2-4 мг 3 раза в сутки. В тяжелых случаях перед сном можно принять дополнительную дозу 2 или 4 мг.

Спастичность при неврологических нарушениях

Дозу нужно подбирать индивидуально для каждого пациента.

Начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Ее можно повышать до 2-4 мг 2 раза постепенно с интервалами 3-7 дней. Как правило оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе 12-24 мг, разделенной на 3 или 4 приема. Не следует превышать общую суточную дозу 36 мг.

Особые группы пациентов

Применение детям и подросткам

Опыт применения лекарственного средства Тизалуд детям и подросткам ограничен, поэтому лекарственное средство не рекомендуется к применению детям и подросткам.

Применение пациентам пожилого возраста

Опыт применения лекарственного средства пациентам пожилого возраста ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность при применении лекарственного средства Тизалуд этой категории пациентов. Рекомендуется начинать лечение с наименьшей дозы и постепенно с осторожностью увеличивать ее «маленькими шагами» до достижения оптимального соотношения индивидуальной переносимости и терапевтической эффективности лекарственного средства.

Применение пациентам с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек (КК < 25 мл/мин) рекомендованная начальная разовая доза составляет 2 мг в сутки. Повышение дозы происходит постепенно и с осторожностью «маленькими шагами», до достижения оптимального соотношения индивидуальной переносимости и терапевтической эффективности лекарственного средства. С целью повышения терапевтической эффективности следует сначала увеличить разовую дозу, прежде чем перейти к более частому суточному приему лекарственного средства.

Применение пациентам с нарушениями функции печени

Лечение пациентов с тяжелыми расстройствами функции печени противопоказано. Тизалуд в значительной степени метаболизируется в печени. Лекарственное средство следует с осторожностью применять при лечении пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции печени. Лечение следует начинать с наименьшей дозировки; при необходимости повышение дозы следует осуществлять с осторожностью и с учетом индивидуальной переносимости пациентом лекарственного средства Тизалуд.

Прерывание лечения

В случае необходимости прерывание лечения лекарственным средством дозу следует уменьшать медленно и постепенно. Особенно это касается пациентов, получавших повышенную дозу лекарственного средства в течение длительного времени. Таким образом уменьшается риск развития рикошетного повышения артериального давления и тахикардии.

Дети.

Опыт применения лекарственного средства в педиатрии ограничен. Назначать Тизалуд детям не рекомендуется.

Передозировка.

Получено очень мало сообщений относительно передозировки лекарственным средством Тизалуд.

Симптомы: тошнота, рвота, артериальная гипотензия, брадикардия, удлинение интервала QT, головокружение, миоз, респираторный дистресс, кома, беспокойство, сонливость.

Лечение: для выведения лекарственного средства из организма рекомендуется многократное применение высоких доз активированного угля. Форсированный диурез, возможно, ускорит выведение лекарственного средства. В дальнейшем следует проводить симптоматическое лечение.

Побочные реакции.

Побочные реакции (такие как сонливость, повышенная утомляемость, головокружение, сухость во рту, сниженное артериальное давление, тошнота, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и повышенные уровни трансаминаз сыворотки крови), как правило, слабо выраженные и преходящие у пациентов, применяющих низкие дозы, рекомендованные для купирования болезненного мышечного спазма.

При приеме доз, больше рекомендованных для лечения спастичности, вышеуказанные побочные реакции возникают чаще и более выражены, однако они редко бывают настолько серьезными, чтобы прекращать лечение. Также могут возникнуть такие побочные реакции: артериальная гипотензия, брадикардия, мышечная слабость, нарушения сна, галлюцинации и гепатит.

Появление таких симптомов было зарегистрировано после внезапной отмены тизанидина, в частности после длительного лечения и/или приема высоких суточных доз и/или сопутствующей терапии антигипертензивными лекарственными средствами. При таких обстоятельствах у пациентов может возникнуть артериальная гипертензия и тахикардия. В отдельных случаях такая рикошетная артериальная гипертензия может вызвать инсульт. Поэтому лечение тизанидином не следует прекращать внезапно, а только путем постепенного снижения дозы.

Со стороны психики: бессонница, нарушение сна; галлюцинации.

Со стороны центральной нервной системы: сонливость, головокружение; спутанность сознания, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия; брадикардия; синкопе.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, боль в желудочно-кишечном тракте, гастроинтестинальные расстройства; тошнота.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышенные уровни трансаминаз сыворотки крови; острый гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны скелетно-мышечной системы: мышечная слабость.

Общие нарушения: повышенная утомляемость; астения, синдром отмены, реакции гиперчувствительности.

Со стороны органов зрения: затуманивание зрения.

Исследования: снижение артериального давления, увеличение уровня трансаминаз.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

