ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТІЗАЛУД

(TIZALUD)

Склад:

діюча речовина: тизанідин;

1 таблетка містить тизанідину 2 мг або 4 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти центральної дії. Код АТХ М03В Х02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тизанідин – релаксант скелетної мускулатури центральної дії. Його основним місцем дії є спинний мозок. Стимулюючи пресинаптичні α_2-адренорецептори, він пригнічує вивільнення амінокислот, які стимулюють рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Внаслідок цього пригнічується полісинаптична передача сигналу на рівні міжнейронних зв’язків у спинному мозку, що відповідає за надмірний тонус м’язів, і тонус м’язів знижується. Тізалуд є ефективним як при гострих болісних спазмах м’язів, так і при хронічній спастичності спинномозкового та церебрального походження. Він знижує опір пасивним рухам, пригнічує спазм та клонічні судоми та покращує силу активних скорочень м’язів.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл. Тизанідин швидко всмоктується. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1 годину після застосування. Середня абсолютна біодоступність становить 34 %. Середній об’єм розподілу стабільного стану (Vss) після внутрішньовенного застосування становить 2,6 л/кг. Зв’язування з білками плазми становить 30 %.

Відносно низьке серед пацієнтів відхилення фармакокінетичних параметрів (C_{max} та AUC) полегшує достовірну попередню оцінку рівнів у плазмі крові після застосування перорально.

Метаболізм/виведення. Лікарський засіб зазнає швидкого та екстенсивного метаболізму у печінці.

Тизанідин метаболізується *in vitro* переважно CYP1A2. Метаболіти неактивні. Вони виводяться переважно нирками (70 %). Виведення сумарної радіоактивності (тобто субстанції у незміненій формі та метаболітів) є двофазним, зі швидкою початковою фазою (період напіввиведення $t_{1/2}$ = 2,5 години) та повільнішою фазою елімінації ($t_{1/2}$ = 22 години). Лише невелика кількість субстанції у незміненій формі (близько 2,7 %) виводиться нирками. Середній період напіввиведення субстанції у незміненій формі становить 2-4 години.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. У хворих із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 25 мл/хв) середнє значення максимальної концентрації у плазмі крові у 2 рази перевищує цей показник у здорових добровольців, а кінцевий період напіввиведення подовжується приблизно до 14 годин, внаслідок чого площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зростає у середньому у 6 разів.

Дослідження у пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводили.

Тизанідин метаболізується ізоферментом CYP1A2 у печінці. У пацієнтів із порушеннями функції печінки можуть проявлятися більш високі концентрації субстанції у плазмі крові.

Тізалуд протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

Фармакокінетичні дані стосовно пацієнтів літнього віку обмежені.

Стать не впливає на фармакокінетичні властивості тизанідину.

Вплив етнічної та расової належності на фармакінетику тизанідину не вивчали.

Вплив їжі. Одночасне вживання їжі не впливає на фармакокінетичний профіль таблеток Тізалуд. Хоча значення максимальної концентрації зростає на третину, це не є клінічно значущим. Істотного впливу на всмоктування не відзначалося.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Болісний м’язовий спазм.
- Спастичність внаслідок розсіяного склерозу.
- Спастичність внаслідок ушкоджень спинного мозку.
- Спастичність внаслідок ушкоджень головного мозку.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до тизанідину або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

· Тяжкі порушення функції печінки.

· Одночасне застосування тизанідину з потужними інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін або ципрофлоксацин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування відомих інгібіторів CYP1A2 може підвищити рівень тизанідину у плазмі крові. Підвищення рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до появи симптомів передозування, таких як подовження інтервалу QT.

Одночасне застосування відомих індукторів CYP1A2 може знижувати рівень тизанідину у плазмі крові. Зниження рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до зниження терапевтичного ефекту Тізалуду.

Одночасне застосування потужних інгібіторів CYP1A2, таких як флувоксамін або ципрофлоксацин, з тизанідином протипоказане. Одночасне застосування тизанідину з флувоксаміном збільшує AUC тизанідину в 33 рази, тоді як одночасне застосування тизанідину з ципрофлоксацином збільшує AUC тизанідину в 10 разів. Це може призвести до клінічно значущого та довготривалого зниження артеріального тиску, що супроводжується сонливістю, запамороченням та зниженою психомоторною продуктивністю.

Одночасне застосування тизанідину з іншими інгібіторами CYP1A2, такими як антиаритмічні лікарські засоби (аміодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, деякі фторхінолони (еноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральні контрацептиви та тиклопіридин, не рекомендоване. Зростання рівнів тизанідину у плазмі крові може спричинити симптоми передозування, у тому числі подовження інтервалу QT.

Одночасне застосування лікарського засобу Тізалуд з антигіпертензивними лікарськими засобами, включаючи діуретики, може інколи спричинити артеріальну гіпотензію і брадикардію. У деяких пацієнтів, які отримували одночасне лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, спостерігалися рикошетна артеріальна гіпертензія та рикошетна тахікардія при раптовій відміні тизанідину. В окремих випадках рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт.

Одночасне застосування лікарського засобу Тізалуд з рифампіцином може призвести до 50 % зниження концентрації тизанідину. Таким чином, терапевтичний ефект може бути знижений при застосуванні рифампіцину протягом терапії лікарським засобом Тізалуд, що може бути клінічно значущим для деяких пацієнтів. Тривалого одночасного застосування слід уникати, та якщо це необхідно, то слід дуже обережно корегувати дозування.

Застосування лікарського засобу Тізалуд призводить до 30 % зниження системного впливу тизанідину у чоловіків, які палять (більше 10 цигарок на добу). Тривале застосування

лікарського засобу чоловікам, які багато палять, потребує призначення більш високих доз лікарського засобу.

Одночасне застосування лікарського засобу Тізалуд та інших лікарських засобів центральної дії (наприклад седативних та снодійних засобів (бензодіазепін або баклофен), деяких антигістамінних лікарських засобів та аналгетиків, психотропних засобів, наркотичних засобів) може посилювати ефекти кожного з лікарських засобів та посилювати снодійний ефект Тізалуду. Це стосується, зокрема, одночасного застосування алкоголю, що може непередбачено змінити або посилити ефект Тізалуду та збільшити ризик виникнення побічних реакцій, тому слід утриматися від вживання алкоголю.

Призначення лікарського засобу Тізалуд разом з α_2-адренергічними агоністами (наприклад з клонідином) слід уникати у зв'язку з їх потенційним адитивним гіпотензивним ефектом.

Особливості застосування.

Одночасне застосування CYP1A2-інгібіторів з тизанідином не рекомендується.

Після раптової відміни лікарського засобу або швидкого зниження дози у пацієнтів може виникнути артеріальна гіпертензія та тахікардія. В окремих випадках така рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт. Лікування тизанідином не слід припиняти раптово, а тільки поступово знижуючи дозу.

Для пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 25 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 2 мг 1 раз на добу. Дозу слід підвищувати послідовно, невеликими «кроками», з урахуванням ефективності та переносимості. Для досягнення більш вираженого ефекту рекомендується спочатку збільшити дозу, що призначається 1 раз на добу, після чого збільшувати кратність прийому.

Повідомлялося про печінкову недостатність, пов'язану із застосуванням тизанідину, однак у пацієнтів, які отримували добові дози до 12 мг, це спостерігалося рідко. У зв'язку з цим рекомендується контролювати функцію печінки 1 раз на місяць протягом перших чотирьох місяців терапії у тих пацієнтів, яким застосовують тизанідин у дозі 12 мг або вище та у пацієнтів із клінічними симптомами, що вказують на печінкову недостатність (наприклад нудота, втрата апетиту або підвищена втомлюваність невідомої етіології). Застосування лікарського засобу Тізалуд слід припинити, якщо рівні АЛТ або АСТ у сироватці крові перевищують верхню межу норми у 3 рази і більше протягом тривалого періоду.

Артеріальна гіпотензія може виникнути під час застосування тизанідину, а також як результат лікарської взаємодії з інгібіторами CYP1A2 та/або антигіпертензивними лікарськими засобами.

Повідомлялося про тяжкі форми артеріальної гіпотензії, такі як втрата свідомості та циркуляторний колапс.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні даного лікарського засобу з засобами, які подовжують інтервал QT (наприклад цизаприд, амітриптилін, азитроміцин).

Обережність необхідна щодо пацієнтів з ішемічною хворобою серця та/або серцевою недостатністю. Слід проводити контроль ЕКГ з регулярними інтервалами на початку застосування лікарського засобу Тізалуд таким пацієнтам.

Перед застосуванням даного лікарського засобу пацієнтам з міастенією гравіс необхідно ретельно оцінювати співвідношення ризик-користь.

Досвід застосування дітям та підліткам обмежений, тому застосування лікарського засобу Тізалуд не рекомендується цій категорії пацієнтів.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні даного лікарського засобу пацієнтам літнього віку.

Таблетки Тізалуд містять лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями – непереносимістю галактози, тяжкою недостатністю лактази або глюкозо-галактозним синдромом мальабсорбції – таблетки Тізалуд застосовувати не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування лікарського засобу Тізалуд вагітним жінкам обмежені, тому його не слід призначати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю. Встановлено, що тизанідин у незначній кількості проникає у грудне молоко. Тому жінкам, які годують груддю, лікарський засіб призначати не слід.

Фертильність. Наявні дані свідчать про те, що тизанідин, що застосовувався у дозі 10 мг/кг на добу у самців щурів та у дозі 3 мг/кг на добу у самок щурів, не спричиняв порушення фертильності. Зниження фертильності спостерігалося у самців щурів, які отримували тизанідин у дозі 30 мг/кг на добу та у самок щурів, які отримували препарат у дозі 10 мг/кг на добу. При застосуванні цих доз також спостерігалися седація, втрата ваги та атаксія.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тизанідин може спричинити сонливість, запаморочення та/або артеріальну гіпотензію, таким чином, послаблюючи здатність пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Ризики зростають при одночасному вживанні алкоголю.

Тому слід утримуватися від діяльності, що потребує високої концентрації уваги та швидкої реакції, наприклад від керування транспортними засобами або роботи з машинами і механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тізалуд має вузький терапевтичний діапазон та високу варіабильність концентрації

тизанідину у плазмі крові у різних пацієнтів. Тому важливим є застосування оптимальних доз згідно з потребою пацієнта. Починати лікування слід з малої дози 2 мг, що робить ризик виникнення небажаних ефектів від прийому лікарського засобу мінімальним. За потребою дозу лікарського засобу поступово підвищувати з дотриманням всіх необхідних перестороГ.

Дорослі

Полегшення болісних м'язових спазмів

Застосувати 2-4 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках перед сном можна прийняти додаткову дозу 2 або 4 мг.

Спастичність при неврологічних порушеннях

Дозу потрібно підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

Початкова добова доза не повинна перевищувати 6 мг, розділених на 3 прийоми. Її можна підвищувати до 2-4 мг два рази поступово з інтервалами 3-7 днів. Зазвичай оптимальний терапевтичний ефект досягається при добовій дозі 12-24 мг, розділеній на 3 або 4 прийоми.

Не слід перевищувати загальну добову дозу 36 мг.

Особливі популяції пацієнтів

Застосування дітям та підліткам

Досвід застосування лікарського засобу Тізалуд дітям та підліткам обмежений, тому лікарський засіб не рекомендовано до застосування дітям та підліткам.

Застосування пацієнтам літнього віку

Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам літнього віку обмежений, тому слід дотримуватись обережності при застосуванні лікарського засобу Тізалуд цій категорії пацієнтів. Рекомендується розпочинати лікування з найменшої дози та поступово з обережністю збільшувати її «малими кроками» до досягнення оптимального співвідношення індивідуальної переносимості та терапевтичної ефективності лікарського засобу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з порушеннями функції нирок (КК < 25 мл/хв) рекомендована початкова разова добова терапевтична доза становить 2 мг. Підвищення дози відбувається поступово та з обережністю «малими кроками», до досягнення оптимального співвідношення індивідуальної переносимості та терапевтичної ефективності лікарського засобу. З метою підвищення терапевтичної ефективності слід спочатку збільшити разову дозу, перш ніж перейти до частішого добового прийому лікарського засобу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

Лікування пацієнтів з тяжкими розладами функції печінки протипоказане. Тізалуд значною мірою метаболізується у печінці. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів з помірно вираженими порушеннями функції печінки. Лікування слід

розпочинати з найменшого дозування; можливе підвищення дози повинно відбуватися з обережністю та з урахуванням індивідуальної переносимості пацієнтом лікарського засобу Тізалуд.

Переривання лікування

У разі необхідності переривання лікування лікарським засобом дозу слід зменшувати повільно та поступово. Особливо це стосується пацієнтів, які отримували підвищену дозу лікарського засобу протягом тривалого часу. Таким чином зменшується ризик розвитку рикошетного підвищення артеріального тиску та тахікардії.

Діти. Досвід застосування лікарського засобу у педіатрії обмежений. Призначати Тізалуд дітям не рекомендується.

Передозування.

Отримано дуже мало повідомлень щодо передозування лікарським засобом Тізалуд.

Симптоми: нудота, блювання, артеріальна гіпотензія, брадикардія, подовження інтервалу QT, запаморочення, міоз, респіраторний дистрес, кома, неспокій, сонливість.

Лікування: для виведення лікарського засобу з організму рекомендується багаторазове застосування високих доз активованого вугілля. Форсований діурез, можливо, прискорить виведення лікарського засобу. У подальшому необхідно проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції – такі як сонливість, підвищена втомлюваність, запаморочення, сухість у роті, знижений артеріальний тиск, нудота, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та підвищені рівні трансаміназ сироватки крові – зазвичай слабко виражені і скороминущі у пацієнтів, які застосовують низькі дози, рекомендовані для купірування болісного м’язового спазму.

При прийомі доз, вищих за рекомендовані для лікування спастичності, вищезазначені побічні реакції виникають частіше та більш виражені, однак вони рідко бувають настільки серйозними, щоб припиняти лікування. Також можуть виникнути такі побічні реакції: артеріальна гіпотензія, брадикардія, м’язова слабкість, порушення сну, галюцинації та гепатит.

Поява таких симптомів була зареєстрована після раптової відміни тизанідину, зокрема після довготривалого лікування та/або прийому високих добових доз та/або супутньої терапії антигіпертензивними лікарського засобу. За таких обставин у пацієнтів може виникнути артеріальна гіпертензія та тахікардія. В окремих випадках така рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт. Тому лікування тизанідином не слід припиняти раптово, а тільки шляхом поступового зниження дози.

З боку психіки: безсоння, порушення сну; галюцинації.

З боку центральної нервової системи: сонливість, запаморочення; сплутаність свідомості, вертиго.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія; брадикардія; синкопе.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, болі у шлунково-кишковому тракті, гастроінтес-

тинальні розлади; нудота.

З боку гепатобіліарної системи: підвищені рівні трансаміназ сироватки крові; гострий гепатит, печінкова недостатність.

З боку скелетно-м'язової системи: м'язова слабкість.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність; астенія, синдром відміни, можливе виникнення реакцій гіперчутливості.

З боку органів зору: затуманення зору.

Дослідження: зниження артеріального тиску, збільшення рівня трансаміназ.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.