

**ИНСТРУКЦИЯ****ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тизалуд

**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Тизалуд**Международное непатентованное или группировочное наименование:** тизанидин**Лекарственная форма:** таблетки**Состав**

Состав на одну таблетку

*Действующее вещество:*

Тизанидина гидрохлорид	2,288 мг	4,576 мг
в пересчете на тизанидин	2,0 мг	4,0 мг

*Вспомогательные вещества:*

Лактоза безводная (лактопресс)	117,012 мг	234,024 мг
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 102)	14,0 мг	28,0 мг
Натрия крахмал гликолят тип А (примогель)	4,2 мг	8,4 мг
Магния стеарат	2,5 мг	5,0 мг
Масса таблетки	140,0 мг	280,0 мг

**Описание**

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые с риской.

**Фармакотерапевтическая группа:** миорелаксант центрального действия**Код АТХ:** M03BX02**Фармакологические свойства****Фармакологическое действие**

Тизанидин – миорелаксант центрального действия. Основная точка приложения его действия находится в спинном мозге. Стимулируя пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы он подавляет выделение 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 побочные действия (снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение артериального давления (АД)) препарата зависят от концентрации тизанидина в плазме крови.

### ***Фармакокинетика***

#### *Всасывание*

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

#### *Распределение*

Средний объем распределения в равновесном состоянии при внутривенном введении составляет 2,6 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет 30 %.

#### *Метаболизм*

Тизанидин быстро и в значительной степени (около 95 %) метаболизируется в печени. *In vitro* тизанидин метаболизируется в основном изоферментом CYP1A2 системы цитохрома P450. Метаболиты неактивны.

#### *Выведение*

Средний период полувыведения тизанидина из системного кровотока составляет 2–4 ч, выведение осуществляется преимущественно почками (приблизительно 70 % дозы) в виде метаболитов; на долю неизмененного вещества приходится около 4,5 %.

#### *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.

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

### ***Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов***

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК)  $\leq 25$  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).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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.

#### *Пациенты в возрасте 65 лет и старше*

Данные по фармакокинетике у пациентов данной группы ограничены.

#### *Пол и расовая принадлежность*

Пол не оказывает влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетiku тизанидина не изучалось.

### **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)

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата
- Нарушение функции печени тяжелой степени
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP1A2, такими как флувоксамин и ципрофлоксацин
- Не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу
- Применение тизанидина у детей до 18 лет не рекомендуется, т.к. опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен

## **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 тизанидина с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цисаприд, amitриптилин, азитромицин).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Применение при беременности*

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.

### *Применение в период грудного вскармливания*

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.

### *Тест на беременность*

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

### *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.

### *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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Способ применения и дозы**

Препарат Тизалуд 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 день снижает риск развития побочных эффектов.

Препарат принимают внутрь. Таблетки 2 мг и 4 мг могут быть разделены на две равные части.

При болезненном мышечном спазме препарат Тизалуд 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 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.

#### Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

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.

#### Применение у пациентов с нарушениями 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.

#### Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Применение препарата Тизалуд у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. У пациентов с нарушением 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 приведены в разделе «Особые указания».

#### Прерывание лечения

При прекращении терапии препаратом Тизалуд 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 Тизалуд следует снижать постепенно до полной отмены препарата (см. раздел «Побочное действие»).

## Побочное действие

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, 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.

Нежелательные реакции (НР) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем 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 ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – сонливость, головокружение.

*Нарушения психики:* часто – бессонница, нарушение сна.

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – брадикардия.

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

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* очень часто – желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту; часто – тошнота.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – мышечная слабость.

*Общие расстройства и нарушения 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, в отдельных случаях – острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем дозу препарата Тизалуд следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

Отдельные сообщения о НР по данным применения в клинической практике

Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР 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.

*Нарушения психики:* галлюцинации, спутанность сознания.

*Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение.

*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 нарушения в месте введения:* астения, синдром отмены.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

### **Передозировка**

К настоящему времени отмечено 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.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 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).

#### *Не рекомендуемые 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 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 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, 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  $\alpha 2$ -адренорецепторов (например, клонидином) вследствие потенциального усиления гипотензивного эффекта.

Во время применения препарата, а также в течение 1 суток после прекращения приема препарата пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные способы контрацепции (см раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

#### **Особые указания**

Гипотензия может возникать на фоне применения препарата Тизалуд, 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.

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 первые 4 месяца лечения у 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 активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке стойко превышает верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата Тизалуд следует прекратить.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

### **Форма выпуска**

Таблетки, 2 мг, 4 мг.

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

3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

АО «ВЕРОФАРМ», Российская Федерация

Белгородская обл., г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «ВЕРОФАРМ»

Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Е-mail: [info@veropharm.ru](mailto:info@veropharm.ru)

<https://veropharm.ru>