

## **Состав**

*действующее вещество:* тизанидин;

1 таблетка содержит 4,576 мг тизанидина гидрохлорида, что соответствует 4 мг тизанидина соответственно;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета круглые плоские таблетки со скошенными краями, с перекрестными штрихами с одной стороны и надписью «RL» с другой стороны таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Миорелаксанты центрального действия. Код АТХ M03B X02.

## **Фармакодинамика**

Тизанидин – релаксант/спазмолитик скелетной мускулатуры центрального действия. Его основным местом действия является спинной мозг.

Доказательства свидетельствуют, что стимулируя пресинаптические  $\alpha$ -2-адренорецепторы, он подавляет высвобождение стимулирующих аминокислот, стимулирующих рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы). В результате угнетается полисинаптическая передача сигнала на уровне межнейронных связей в спинном мозге, что отвечает за чрезмерный тонус мышц, и тонус мышц снижается. Сирдалуд® эффективен как при острых болезненных спазмах мышц, так и при хронической спастичности спинномозгового и церебрального происхождения. Он снижает сопротивление пассивным движениям, ингибирует спазм и клонические судороги и улучшает силу активных сокращений мышц.

## **Фармакокинетика**

Всасывание и распределение. Тизанидин быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после применения. Средняя

абсолютная биодоступность составляет 34% (CV 38%). Средний объем распределения в стабильном состоянии ( $V_{ss}$ ) после в/в применения равен 160 л. Связывание с белками плазмы крови – 30%. Относительно низкое отклонение фармакокинетических параметров ( $C_{max}$  и AUC) упрощает достоверную предварительную оценку уровней в плазме крови пациентов после применения перорально.

Метаболизм/вывод. Препарат подвергается быстрому и экстенсивному (около 95%) метаболизму в печени. Тизанидин метаболизируется *in vitro* 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 в неизменной форме составляет 2-4 часа.

#### Линейность.

Фармакокинетика тизанидина линейна в дозах от 1 до 20 мг.

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

Исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

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

Сирдалуд противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. «Противопоказания»).

Фармакокинетические данные по отношению к пациентам пожилого возраста ограничены.

Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические свойства тизанидина.

Влияние этнической принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.

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

## **Показания**

- Болезненный мышечный спазм.
- Спастичность в результате рассеянного склероза.
- Спастичность в результате повреждений спинного мозга.
- Спастичность в результате повреждений головного мозга.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к тизанидину или любым вспомогательным веществам препарата.
- 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 Сирдалуда.

Одновременное применение мощных ингибиторов CYP1A2, таких как флувоксамин или ципрофлоксацин, противопоказано с тизанидином (см. раздел «Противопоказания»). 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 АД, что сопровождается сонливостью, головокружением и пониженной психомоторной деятельностью (см. раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение тизанидина с другими ингибиторами CYP1A2, такими как антиаритмические препараты (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, некоторые фторхинолоны (еноксацин, пefлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральные контрацептивы.

Рост уровней тизанидина в плазме крови может проявляться симптомами передозировки, в том числе удлинением интервала QT (см. раздел «Передозировка»).

Одновременное применение препарата Сирдалуд с антигипертензивными препаратами, включая диуретики, может иногда вызвать артериальную гипотензию и брадикардию. У некоторых пациентов, получавших одновременное лечение антигипертензивными препаратами, наблюдались рикошетная артериальная гипертензия и рикошетная тахикардия при внезапном отмене тизанидина. В отдельных случаях рикошетная артериальная гипертензия может вызвать инсульт (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сирдалуд с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT.

Одновременное применение Сирдалуда с рифампицином может привести к 50% снижению концентрации тизанидина. Таким образом, терапевтический эффект может быть снижен при применении рифампицина в течение терапии препаратом Сирдалуд, что может быть клинически значимым для некоторых пациентов. Длительное одновременное применение следует избегать, а если это необходимо, то следует очень осторожно корректировать дозировку. Тщательная корректировка дозы (повышение дозы) необходима в случае запланированного долгосрочного комбинированного лечения.

Применение препарата Сирдалуд приводит к 30% снижению системного воздействия тизанидина у курящих мужчин (более 10 сигарет в сутки).

Длительное применение препарата мужчинам, которые много курят, требует назначения более высоких доз препарата.

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

употребления алкоголя. Угнетающее действие алкоголя на центральную нервную систему может усиливаться препаратом Сирдалуд.

Назначение препарата Сирдалуд вместе с  $\alpha$ -2-адренергическими агонистами (например, клонидином) следует избегать в связи с их потенциальным аддитивным гипотензивным эффектом.

### **Особенности применения**

Одновременное применение умеренных СYP1A2-ингибиторов с тизанидином не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Противопоказания»).

После внезапной отмены препарата, особенно после длительного применения или быстрого снижения дозы и/или применения высоких суточных доз и/или при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, у пациентов может наблюдаться феномен рикошета. В таких случаях 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 постепенно снижая дозу (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 25$  мл/мин) системная экспозиция тизанидина может быть до шести раз выше, поэтому рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг 1 раз в сутки (см. Способ применения и дозы). Дозу следует повышать последовательно, небольшими шагами с учетом эффективности и переносимости. Для достижения более выраженного эффекта рекомендуется сначала увеличить дозу, применяемую 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 этой связи рекомендуется контролировать функцию печени 1 раз в месяц в течение первых четырех месяцев терапии у тех пациентов, которым применяют тизанидин в дозе 12 мг или выше и у пациентов с клиническими симптомами, указывающими на печеночную недостаточность (такие как тошнота, потеря аппетита или повышенная утомляемость неизвестной этиологии). Применение препарата Сирдалуд следует прекратить, если уровни АЛТ или АСТ в сыворотке крови превышают верхнюю границу нормы в 3 раза и более в течение длительного периода.

При применении тизанидина сообщалось о реакциях повышенной чувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, одышку, дерматит, сыпь, крапивницу, зуд и эритему. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов в течение одного или двух дней после приема первой дозы тизанидина. В случае развития анафилаксии или ангионевротического отека с анафилактическим шоком или одышкой применения Сирдалуда следует немедленно прекратить и назначить пациенту надлежащее лечение.

Артериальная гипотензия может возникнуть при применении тизанидина, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами CYP1A2 и/или антигипертензивными препаратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Сообщалось о тяжелых проявлениях артериальной гипотензии, таких как потеря сознания и циркуляторный коллапс.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении данного препарата со средствами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, амитриптилин, азитромицин) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Осторожность необходима пациентам с ишемической болезнью сердца и/или сердечной недостаточностью. Следует регулярно проводить контроль ЭКГ в начале применения препарата Сирдалуд таким пациентам.

Перед применением данного препарата пациентам с миастенией гравис необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза.

Опыт применения детям и подросткам ограничен, поэтому применение препарата Сирдалуд не рекомендуется этой категории пациентов.

Следует соблюдать осторожность при применении данного препарата пациентам пожилого возраста.

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

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Даже при назначении по рекомендациям тизанидин может привести к сонливости, головокружению и/или артериальной гипотензии, таким образом

ослабляя способность пациента управлять автомобилем и работать с другими механизмами. Риски растут 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.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Женщины репродуктивного возраста.*

Женщины репродуктивного возраста, живущие половой жизнью, должны провести тест на беременность до начала лечения препаратом Сирдалуд.

Женщинам репродуктивного возраста следует сообщить, что результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что Сирдалуд вреден для плода. Женщины репродуктивного возраста, живущие половой жизнью, должны использовать эффективные методы контрацепции (методы, допускающие беременность менее чем в 1% случаев) в течение всего периода лечения препаратом Сирдалуд и в течение одного дня после прекращения лечения препаратом Сирдалуд.

#### *Беременность.*

Данные по применению препарата Сирдалуд 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. Сирдалуд не оказывает тератогенного влияния на крыс и кроликов, однако вызывает затрудненные роды, повышенную пренатальную и постнатальную смертность, а также задержку развития плода у крыс.

#### *Кормление грудью.*

При применении тизанидина у крыс и кроликов тератогенного действия не наблюдалось. Следует учитывать риск для ребенка, кормящего грудью. Опыты на животных показали, что тизанидин проникает в грудное молоко в незначительном количестве. Поэтому кормящим грудью женщинам препарат назначать не следует.

#### *Фертильность.*

Не наблюдалось нарушения фертильности у самцов крыс, которым применяли препарат в дозе 10 мг/кг в сутки и у самок крыс, которым применяли препарат в

дозе 3 мг/кг в сутки. Снижение фертильности наблюдалось у самцов крыс, получавших препарат в дозе 30 мг/кг в сутки и у самок крыс, получавших препарат в дозе 10 мг/кг в сутки. При применении этих доз также наблюдались седация, потеря веса и атаксия.

## **Способ применения и дозы**

Сирдалуд® имеет узкий терапевтический диапазон и высокую вариабельность концентрации тизанидина в плазме крови у разных пациентов. Поэтому важно применение оптимальных доз согласно потребности пациента. Начинать лечение следует с малой дозы – 2 мг, что дает риск возникновения нежелательных эффектов от приема препарата минимальным. В случае необходимости дозу препарата постепенно повышают с соблюдением всех необходимых предосторожностей.

### Взрослые

#### *Облегчение болезненных мышечных спазмов*

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

#### *Спастичность при неврологических нарушениях*

Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента.

Начальная суточная доза не должна превышать 6 мг в 3 приема. Суточную дозу можно постепенно повышать на 2-4 мг с интервалами 3-7 дней. Обычно 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 популяции пациентов

#### *Применение детям и подросткам*

Опыт применения препарата Сирдалуд® детям и подросткам ограничен, поэтому препарат не рекомендуется детям и подросткам.

#### *Применение пациентам пожилого возраста*

Опыт применения препарата пациентам пожилого возраста ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Сирдалуд этой категории пациентов. Рекомендуется начинать лечение с наименьшей дозы и постепенно осторожно увеличивать ее малыми шагами до достижения



оптимального соотношения индивидуальной переносимости и терапевтической эффективности препарата.

#### *Применение пациентам с нарушением функции почек*

Для пациентов с нарушением функции почек (КК < 25 мл/мин) рекомендуемая начальная разовая суточная терапевтическая доза составляет 2 мг. Повышение дозы происходит постепенно и с осторожностью, малыми шагами к достижению оптимального соотношения индивидуальной переносимости и терапевтической эффективности препарата. С целью повышения терапевтической эффективности следует сначала увеличить разовую дозу, прежде чем перейти к более частому суточному приему препарата (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Применение пациентам с нарушением функции печени*

Лечение пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано (см. «Противопоказания»). Сирдалуд в значительной степени метаболизируется в печени. Существуют ограниченные данные по применению препарата Сирдалуд пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»). Применение препарата Сирдалуд связано с обратимыми отклонениями в функциональных пробах печени (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Сирдалуд следует с осторожностью применять при лечении пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции печени. Лечение следует начинать с наименьшей дозировки: возможно повышение дозы должно происходить с осторожностью и с учетом индивидуальной переносимости пациентом препарата Сирдалуд.

#### *Прерывание лечения*

При необходимости прерывания лечения препаратом дозу следует снижать медленно и постепенно. Особенно это касается пациентов, получавших повышенную дозу препарата в течение длительного времени. Таким образом, уменьшается риск развития рикошетного повышения АД и тахикардии (см. раздел «Особенности применения»).

#### **Дети**

Опыт применения препарата в педиатрии ограничен. Назначать Сирдалуд детям не рекомендуется.

#### **Передозировка**

Получены очень мало сообщений о передозировке препаратом Сирдалуд. У всех пациентов, у которых были зарегистрированы единичные случаи передозировки данным препаратом, включая 1 пациента, принявшего 400 мг препарата Сирдалуд, выздоровление прошло без осложнений.

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

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

### **Побочные реакции**

Побочные реакции – такие как сонливость, повышенная утомляемость, головокружение, сухость во рту, пониженное АД, тошнота, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и повышенные уровни трансаминаз сыворотки крови – обычно слабо выражены и преходящие у пациентов, применяющих низкие дозы, рекомендованные. для купирования болезненного мышечного спазма.

При приеме доз выше рекомендованных для лечения спастичности вышеупомянутые побочные реакции возникают чаще и более выражены, однако они редко бывают настолько серьезными, чтобы прекращать лечение. Также возможны следующие побочные реакции: артериальная гипотензия, брадикардия, мышечная слабость, нарушение 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 препаратами. В таких случаях 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, только путем постепенного снижения дозы (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использована следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

*Психические расстройства:* часто – бессонница, нарушение сна.

*Со стороны нервной системы:* очень часто – сонливость, слабость, головокружение.

*Со стороны сердца:* нечасто – брадикардия.

*Со стороны сосудов:* часто – гипертензия, незначительное снижение АД.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто – гастроинтестинальные расстройства, сухость во рту; часто – тошнота.

*Гепатобилиарные нарушения:* часто – повышенные уровни трансаминаз сыворотки крови.

*Со стороны скелетно-мышечной системы:* очень часто – мышечная слабость.

*Общие нарушения:* очень часто – повышенная утомляемость.

#### *Постмаркетинговые исследования*

О дополнительных побочных реакциях на препарат сообщалось в послерегистрационных исследованиях. Сообщения об этих побочных реакциях поступали от неопределенного количества пациентов, поэтому невозможно достоверно оценить их частоту.

*Со стороны иммунной системы:* реакции повышенной чувствительности (включая анафилаксию, ангионевротический отек, одышку и крапивницу).

*Психические нарушения:* галлюцинации, спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* синкопе.

*Со стороны органов зрения:* затуманивание зрения.

*Гепатобилиарные нарушения:* гепатит, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, эритема, зуд, дерматит.

*Общие нарушения:* астения, синдром отмены.

#### **Срок годности**

5 лет.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

1) Новартис Саглик, Гида ве Тарим Урунлер Сан. Ве Тик. А.С./Novartis Saglik, Gida Ve Tarim Urunleri San. Ve Tic. A.S.

2) Новартис Фарма ГмбХ/Novartis Pharma GmbH.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1) Йенисехир Махаллеси, Ихлара Вадиси Сокак №2, Пендик, Стамбул, TR 34912, Турция/Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak No. 2, Пендик, Istanbul, TR 34912, Turkey.

2) Рунштрассе 25 и Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Германия/Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8, 90429, Nuernberg, Германия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).