

## **Состав**

*действующее вещество:* тизанидин;

1 таблетка содержит тизанидина 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.

## **Фармакодинамика**

Тизанидин – релаксант скелетной мускулатуры центрального действия. Его основным местом действия является спинной мозг. Стимулируя пресинаптические  $\alpha_2$ -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<sub>max</sub> 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 *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 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.

Исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

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 фармакинетику тизанидина не изучалось.

*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.

## **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 CYP1A2, 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 CYP1A2, такими как антиаритмические лекарственные средства (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, некоторые фторхинолоны (эноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральные контрацептивы и тиклопиридин, не рекомендуется. Повышение уровня тизанидина в плазме крови может вызвать симптомы передозировки, в том числе удлинение интервала QT.

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, то 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  $\alpha 2$ -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 четырех 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, amitриптилин, 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.

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

### **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.

### **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 два 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 популяции 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 суточная терапевтическая доза составляет 2 мг. 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; возможно повышение дозы должно происходить 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 больших, чем рекомендованные 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, возможно возникновение реакций гиперчувствительности.

*Со стороны органов зрения:* затуманивание зрения.

*Исследования:* снижение артериального давления, увеличение уровня трансаминаз.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить 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.

**Производитель**

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

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

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

**Источник инструкции**

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