

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
Тизанидин

**Регистрационный номер:** ЛП-002619

**Торговое наименование:** Тизанидин

**Международное непатентованное наименование (МНН):** тизанидин

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на 1 таблетку:**

*Для дозировки 2 мг:*

*Действующее вещество:* тизанидина гидрохлорид – 2,288 мг, в пересчете на тизанидин 2,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 50,512 мг, лактоза безводная – 55,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,1 мг, магния стеарат – 1,1 мг.

*Для дозировки 4 мг:*

*Действующее вещество:* тизанидина гидрохлорид – 4,576 мг, в пересчете на тизанидин 4,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 101,024 мг, лактоза безводная – 110,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,2 мг, магния стеарат – 2,2 мг.

**Описание:** таблетки круглые, двояковыпуклой формы, белого или почти белого, или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** миорелаксант центрального действия.

**Код АТХ:** M03BX02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Тизанидин - миорелаксант центрального действия. Основная точка приложения его действия находится в спинном мозге. Стимулируя пресинаптические альфа<sub>2</sub>-рецепторы, он подавляет высвобождение 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 спазме, так и при хронической спастичности спинального и церебрального генеза. Снижает 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**

При приеме внутрь тизанидин всасывается быстро и почти полностью. Максимальная концентрация в плазме крови (С<sub>max</sub>) достигается примерно через 1 час после приема препарата. По причине выраженного метаболизма при «первом прохождении» через печень среднее значение биодоступности составляет около 34 %.

С<sub>max</sub> тизанидина составляет 12,3 нг/мл и 15,6 нг/мл после однократного и многократного приема тизанидина в дозе 4 мг соответственно.

**Распределение**

Среднее значение объема распределения в равновесном состоянии при внутривенном введении составляет 2,6 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет 30 %.

#### *Метаболизм*

Тизанидин метаболизируется быстро и в значительной степени в печени (около 95 %) с образованием неактивных метаболитов. In vitro было показано, что тизанидин в основном метаболизируется изоферментом CYP1A2 системы цитохрома P450.

#### *Выведение*

Среднее значение периода полувыведения тизанидина из системного кровотока (T<sub>1/2</sub>) составляет 2-4 ч. Тизанидин выводится преимущественно почками (приблизительно 70 % дозы) в виде метаболитов; на долю неизмененного вещества приходится около 4,5 %.

#### *Влияние пищи*

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<sub>max</sub> возрастает на 1/3 при приеме после еды, считается, что 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 тизанидина у отдельных групп пациентов*

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq$  25 мл/мин) средняя максимальная концентрация тизанидина в плазме крови (C<sub>max</sub>) в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а конечный период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) достигает 14 ч, что приводит к увеличенной (примерно в 6 раз) системной биодоступности тизанидина (измеренной по AUC).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Специфических исследований у данной категории пациентов проведено не было. Так как тизанидин преимущественно метаболизируется в печени изоферментом CYP1A2 системы цитохрома, нарушение функции печени может приводить к увеличению системного воздействия тизанидина.

##### *Пациенты старше 65 лет*

Данные по фармакокинетике тизанидина у данной группы пациентов ограничены.

##### *Зависимость от пола и расовой принадлежности*

Пол не влияет на фармакокинетические параметры тизанидина.

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику тизанидина не изучалось.

#### **Показания к применению**

##### *Болезненный мышечный спазм:*

- связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдромы);
- 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**

- Гиперчувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата;
- Нарушение функции печени тяжелой степени;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2 (флувоксамин и ципрофлоксацин);

- Опыт применения препарата у пациентов младше 18 лет ограничен. Применение тизанидина у пациентов данной популяции не рекомендовано.
- Поскольку в состав препарата входит лактоза, не рекомендуется применять препарат у пациентов с редкой наследственной непереносимостью лактозы, при дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **С осторожностью**

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении тизанидина у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, с нарушением функции почек, в возрасте старше 65 лет, с синдромом врожденного удлинения интервала QT и при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, amitриптилин, азитромицин).

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

#### *Беременность*

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.

#### *Грудное вскармливание*

В исследованиях на животных тизанидин выделялся в небольших количествах с молоком лактирующих самок. На время лечения тизанидином следует прекратить грудное вскармливание, так как нет данных о проникновении препарата в грудное молоко у человека.

#### *Тест на беременность*

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

#### *Влияние на 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 со стороны матери отмечались поведенческие эффекты и клинические признаки, включающие выраженную седацию, уменьшение массы тела и атаксию.

### **Способ применения и дозы**

Тизанидин обладает узким терапевтическим индексом и высокой вариабельностью концентрации в плазме крови пациентов, поэтому необходим тщательный подбор дозы.

Применение препарата в начальной дозе 2 мг 3 раза в сутки снижает риск развития побочных эффектов.

Препарат принимают внутрь.

*При болезненном мышечном спазме* применяют 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. Обычно 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 старше 65 лет*

Опыт применения препарата 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*

У пациентов с нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина менее 25 мл/мин) рекомендуемая начальная доза – 2 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы проводят постепенно, медленно, с учетом переносимости и эффективности. Если необходимо получить более выраженный эффект, рекомендуется сначала увеличить дозу, назначаемую 1 раз в сутки, затем увеличивают кратность применения.

#### *Применение у пациентов с нарушениями функции печени*

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано.

У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести препарат следует применять с осторожностью. Рекомендуется начинать терапию с минимальной дозы, с постепенным повышением до достижения оптимального соотношения переносимости и эффективности терапии. Рекомендации по контролю показателей функции печени указаны в разделе «Особые указания».

#### *Прерывание лечения*

При прекращении терапии препаратом, с целью уменьшения риска развития рикошетного повышения артериального давления и тахикардии, следует медленно снижать дозу до полной отмены препарата, в особенности у пациентов, получающих высокие дозы препарата в течение длительного времени.

#### **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, рекомендованных для лечения спастичности, вышеперечисленные побочные реакции возникают чаще и более выражены, однако они редко требуют отмены препарата в связи с тяжестью побочных реакций. Кроме того, могут возникать следующие явления: брадикардия, мышечная слабость, бессонница, нарушения сна, галлюцинации, гепатит.

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (более 10 %), часто (более 1 % и менее 10 %), нечасто (более 0,1 % и менее 1 %), редко (более 0,01 % и менее 0,1%), очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

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

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

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – брадикардия.

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

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства; 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.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* 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, способное в отдельных случаях привести к острому нарушению мозгового кровообращения, поэтому дозу препарата следует снижать постепенно до полной отмены препарата.

*Отдельные сообщения о нежелательных явлениях по данным применения в клинической практике:*

На фоне терапии тизанидином в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления без указаний на причинно-следственную связь с применением препарата (*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:* вертиго.

*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 известны случаи о передозировке тизанидином, включая случай, когда принятая доза составила 400 мг. Во всех случаях восстановление проходило без особенностей.

*Симптомы:*

Тошнота, рвота, снижение артериального давления, удлинение интервала QT(c), головокружение, сонливость, миоз, тревожность, нарушение дыхания, кома.

*Лечение:*

Для выведения тизанидина из организма рекомендуется многократное применение активированного угля. Проведение форсированного диуреза, возможно, также ускорит выведение тизанидина. В дальнейшем проводят симптоматическое лечение.

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

При одновременном применении тизанидина и:

- ингибиторов изофермента CYP1A2 возможно повышение концентрации тизанидина в плазме крови. В свою очередь, повышение концентрации тизанидина в плазме может приводить к симптомам передозировки препаратом, в т.ч. удлинению интервала QT(c).

- индукторов изофермента CYP1A2 может приводить к снижению концентрации тизанидина в плазме, что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата.

*Противопоказанные комбинации с тизанидином*

Одновременное применение тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином, которые являются ингибиторами изофермента CYP1A2, противопоказано.

При применении тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином отмечается 33-кратное и 10-кратное увеличению AUC тизанидина, соответственно. Результатом сочетанного применения может оказаться клинически значимое и продолжительное снижение артериального давления, сопровождающееся сонливостью, головокружением,

снижением скорости психомоторных реакций (в отдельных случаях вплоть до циркуляторного коллапса и потери сознания).

#### *Не рекомендуемые комбинации с тизанидином*

Не рекомендуется назначать тизанидин совместно с другими ингибиторами изофермента CYP1A2 – антиаритмическими препаратами (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидином, некоторыми фторхинолонами (эноксацин, пefлоксацин, норфлоксацин), рофекоксибом, пероральными контрацептивами, тиклопидином.

#### *Комбинации препарата тизанидин, требующие соблюдения осторожности*

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении тизанидина с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цизаприд, amitриптилин, азитромицин).

#### *Гипотензивные препараты*

Одновременное применение тизанидина с гипотензивными препаратами, включая диуретики, иногда может вызывать выраженное снижение артериального давления (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 артериального давления, в отдельных случаях способное 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 тизанидина 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*

Системная биодоступность тизанидина у курящих пациентов (более 10 сигарет в день) снижена примерно на 30 %. Длительная терапия тизанидином у курящих пациентов может потребовать более высоких доз тизанидина, чем средние терапевтические.

#### *Этанол*

Во время терапии тизанидином следует избегать приема алкоголя, т.к. он может повысить вероятность развития нежелательных явлений (например, снижения артериального давления и заторможенности). Тизанидин может усиливать подавляющее действие этанола 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 тизанидина с другими альфа2-адреномиметиками (например, клонидином) вследствие потенциального усиления гипотензивного эффекта.

#### **Особые указания**

Гипотензия может возникать на фоне применения тизанидина, а также как результат лекарственного взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 и/или антигипертензивными препаратами. Выраженное снижение артериального давления 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 в первые 4 месяца лечения у тех 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 уровни аланинаминотрансферазы

(АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке устойчиво превышают верхнюю границу нормы в 3 раза и более, применение препарата следует прекратить.

#### **Контрацепция**

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях у 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%).

#### **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 по 2 мг и 4 мг.

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

По 30 или 100 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена для упаковки лекарственных средств.

По 3 контурные ячейковые упаковки или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон/факс: (343) 378-97-01; e-mail: info@uralbfz.ru

#### **Претензии и рекламации направлять по адресу:**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон/факс: (343) 378-97-01; e-mail: info@uralbfz.ru

#### **Производитель:**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, улица Кольцевая, 13а; телефон/факс: (343) 378-97-01; e-mail: info@uralbfz.ru