

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИАЛ
ОДОБРЕНО!

ДАТА ... 07.12.07 ...

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tizanidine - Teva 2 & 4 mg Tablets
Тизанидин – Тева 2 и 4 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2 mg: Всяка таблетка съдържа 2 mg тизанидин (*tizanidine*) (като хидрохлорид)
4 mg: Всяка таблетка съдържа 4 mg тизанидин (*tizanidine*) (като хидрохлорид)

Помощно вещество:

2 mg: Всяка таблетка съдържа 57,910 mg лактоза, безводна
4 mg: Всяка таблетка съдържа 115,82 mg лактоза, безводна

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки:

2 mg: Бели до почти бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки 6 mm в диаметър с вдлъбнато релефно означение „Т2” от едната страна и делителна черта от другата.

4 mg: Бели до почти бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки 9 mm в диаметър с вдлъбнато релефно означение „Т4” от едната страна и делителни черти, разделящи я на четвъртини от другата.

Делителната черта е за подпомагане на счупването, за да се улесни поглъщането, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на спастични прояви, свързани с множествена склероза или с увреждане или заболяване на гръбначния мозък.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Ефектът на тизанидин върху спастичните прояви е максимален в рамките на 2 – 3 часа след приема и има относително кратка продължителност на действие. Затова времето и честотата на дозиране трябва да се определят индивидуално, като тизанидин трябва да се дава в отделни дози до 3 - 4 пъти дневно, в зависимост от нуждите на пациента. Тъй като са налице значителни вариации в отговора на лечението между отделните пациенти е необходимо внимателно титриране на дозата. Трябва да се вземат мерки да не се надхвърля дозата водеща до желаните терапевтични ефекти.

Обичайно е да се започне с доза от 2 mg и да се повишава постепенно с по 2 mg на интервали не по-кратки от половин седмица. Обикновено оптимален терапевтичен отговор се постига с дневна доза между 12 и 24 mg, прилагана 3 или 4 пъти дневно на равни интервали от време. Единичната доза не трябва да надхвърля 12 mg.



Общата дневна доза не трябва да надхвърля 36 mg.

Нежеланите реакции (вж. т.4.8) може да възникнат и при терапевтични дози, но те могат да бъдат минимизирани чрез постепенно титриране на дозата, така че при голямата част от пациентите те не са лимитиращ фактор.

Прекъсване на терапията

Ако е необходимо прекратяване на лечението, особено при пациенти, получавали високи дози за продължителен период от време, дозата трябва да бъде намалявана постепенно (вж. т.4.4).

Пациенти в старческа възраст

Опитът при пациенти в старческа възраст е ограничен и употребата на тизанидин при тях не се препоръчва, освен ако очакваните ползи не надхвърлят потенциалният риск. Фармакокинетичните данни показват, че бъбречният клирънс при пациенти в старческа възраст може да бъде намален до три пъти.

Деца и юноши

Опитът с тизанидин при пациенти под 18 годишна възраст е ограничен. Тизанидин не се препоръчва за употреба при тази възрастова група.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При болни с бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина < 25 ml/min) лечението трябва да започне с еднократна дневна доза от 2 mg с бавно повишаване до достигане на ефективна доза. Повишаването на дозата трябва да бъде с не повече от 2 mg, съобразено с индивидуалната поносимост и ефикасност. Препоръчва се да се повишава бавно еднократната дневна доза преди да се пристъпи към повишаване честотата на приложение. Бъбречната функция трябва да бъде мониторирана както се препоръчва при такива пациенти. (вж. т.4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Тизанидин е противопоказан при пациенти със значително увредена чернодробна функция (вж.т.4.3 и 4.4).

4.3 Противопоказания

Употребата на тизанидин при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция е противопоказано, тъй като тизанидин се метаболизира главно в черния дроб.

Едновременната употреба на тизанидин с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин или ципрофлоксацин е противопоказана. (виж т.4.4 и 4.5).

Свръхчувствителност към тизанидин или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инхибитори на цитохром P₄₅₀ (CYP)

Не се препоръчва едновременното приложение на тизанидин с инхибитори на CYP1A2 (вж. т.4.3 и 4.5).

Хипотония

По време на лечението с тизанидин може да се появи хипотония (вж. т.4.8), а също и като резултат от взаимодействия с инхибитори на CYP1A2 и/или антихипертензивни средства. Наблюдавани са тежки прояви на хипотония като загуба на съзнание и циркулаторен колапс.

Синдром на оттегляне

След внезапно прекратяване на лечението с тизанидин, когато е прилаган продължително време и/или във високи дози и/или едновременно с антихипертензивни средства са наблюдавани ребаунд хипертония и тахикардия. В изключителни случаи ребаунд хипертонията може да доведе до



цереброваскуларни инциденти. Затова тизанидин не трябва да се спира внезапно, а с постепенно намаляване на дозата (вж. т.4.2, 4.5 и 4.8).

Упортеба при бъбречно увреждане

Болните с бъбречни увреждания може да се нуждаят от по-ниски дози и затова приложението на тизанидин при такива пациенти изисква повишено внимание (вж. т.4.2).

Сърдечносъдови, чернодробни или бъбречни заболявания

Пациентите със сърдечно-съдови заболявания, заболявания на коронарните артерии или бъбречни или чернодробни заболявания се нуждаят от повишено внимание. По време на лечението с тизанидин се препоръчва провеждането на редовни лабораторни изследвания и ЕКГ.

Нарушена чернодробна функция

Във връзка с приложението на тизанидин има съобщения за нарушена чернодробна функция. Затова преди започване на лечение с тизанидин при всички пациенти се препоръчва провеждане на чернодробни тестове, за да се установи изходното състояние и да се изключи съществуващо чернодробно заболяване или значително нарушена чернодробна функция. След това чернодробната функция следва да се контролира ежемесечно през първите четири месеца от началото на лечението при всички пациенти, и особено при тези, които развият симптоми съмнителни за чернодробно увреждане: необяснимо гадене, загуба на апетит, лесна уморямост. Лечението с тизанидин трябва да бъде преустановено, ако серумните нива на серумната глутамат-пируват трансaminaза - SGPT (*serum glutamic-pyruvic transaminase*) и / или серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза - SGOT (*serum glutamic-oxaloacetic transaminase*) са постоянно повишени повече от трикратно над горната граница на нормата. Приложението на тизанидин следва да бъде преустановено и при пациенти със симптоми за хепатит или при поява на жълтеница.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, безводна. Пациенти с редки наследствени заболявания, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

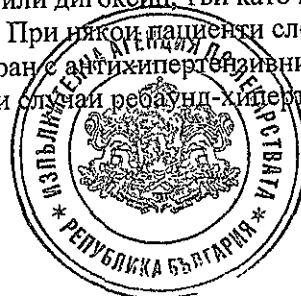
Инхибитори на CYP

Едновременното приложение на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на CYP1A2 може да доведе до повишаване на плазмените нива на тизанидин (вж. т.5.2). Едновременната употреба на тизанидин с флувоксамин или ципрофлоксацин, инхибитори на CYP1A2 при хора е противопоказана (вж. т.4.3), което води до 33-кратно, респ. 10-кратно повишаване на AUC на тизанидин. Това води до клинично значима и пролонгирана хипотония, придружена от сомнолентност, замаяност и подтиснати психомоторни реакции (вж.т.4.4). Едновременното приложение на тизанидин с други инхибитори на CYP1A2, като някои антиаритмици (амиодарон, мексилетин, пропафенон), симетидин, някои флуорохинолони (еноксацин, пefлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, перорални контрацептиви и тиклопидин не се препоръчва. (вж. т.4.4)

Когато тизанидин се изписва съвместно с вещества, за които е известно, че удължават QT-интервала е необходимо повишено внимание. Желателно е ЕКГ-мониторирание.

Антихипертензивни средства

Тъй като тизанидин може да индуцира хипотония, възможно е той да потенцира ефектите на други антихипертензивни средства, включително и диуретици. Затова при пациенти получаващи лекарства, понижаващи артериалното налягане е необходимо повишено внимание. Същото е валидно и при комбинацията на тизанидин с бета-адренорецепторни блокери или дигоксин, тъй като комбинацията може да потенцира развитието на хипотония или брадикардия. При някои пациенти след рязко прекратяване на лечението с тизанидин, когато е бил комбиниран с антихипертензивни средства е наблюдавана ребаунд-хипертония и тахикардия. В някои тежки случаи ребаунд-хипертонията може да доведе до мозъчно-съдови инциденти (вж. т.4.4 и 4.8).



Фармакокинетичните данни след еднократно или многократно приложение на тизанидин подсказват, че при жени, приемащи едновременно и перорални контрацептиви клирънсът на тизанидин се редуцира с приблизително 50 %. Въпреки че не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания за изучаване на възможните взаимодействия между тизанидин и пероралните контрацептиви, възможността за клиничен отговор и/или нежелани реакции, възникващи при пониски дози тизанидин трябва да се имат предвид, когато се предписва тизанидин на пациентки приемащи лекарства предпазващи от забременяване. От проведени клинични проучвания няма съобщения за клинично значими взаимодействия.

Алкохол или централно-действащи агенти може да усилят седативното действие на тизанидин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Експерименталните проучвания при животни не показват тератогенни ефекти. Тъй като няма контролирани проучвания при бременни жени, тизанидин не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Въпреки че тизанидин се излъчва в много малки количества в млякото на животни, той не трябва да се използва от жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тизанидин повлиява в лека до умерена степен способността за шофиране и работа с машини: пациентите, получаващи сънливост или замаяност трябва да се посъветват да не извършват дейности, изискващи повишена степен на внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по-долу по системно-органи класове и според следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$)

Много редки, включително изолирани съобщения ($< 1/10\ 000$)

Неизвестни (не може да бъде изчислено от наличните данни)

Сърдечни нарушения

Чести: брадикардия, тахикардия (вж. т.4.4 и 4.5)

Неизвестни: има съобщения за удължаване на QT-интервал от постмаркетинговите наблюдения (вж. т. 4.9)

Нарушения на нервната система

Чести: сънливост**, умора**, замаяност**

Редки: нарушения на съня, безсъние

Неизвестни: главоболие, атаксия

Нарушения на окото

Неизвестни: нарушения на акомодацията

Стомашно-чревни нарушения

Чести: сухота в устата**, гадене**, стомашно-чревни смущения**



Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Редки: алергични реакции (сърбежи и обриви)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: мускулна слабост

Съдови нарушения

Чести: понижаване на кръвното налягане**, ребаунд хипертония (вж. т.4.4 и 4.5)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Неизвестни: липса на апетит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: повишаване на чернодробните серумни трансаминази

Много редки: хепатит, чернодробна недостатъчност

Психични нарушения

Редки: халюцинации*

Неизвестни: тревожни разстройства

- * Халюцинациите са само-ограничаващи се, без доказателства за психоза, и възникват винаги при пациенти приемащи успоредно потенциално халюциногенни вещества, като антидепресанти.
- ** С бавно покачваща се титрация на дозата на тизанидин тези ефекти обикновено не са тежки и не изискват преустановяване на лечението.

4.9 Предозиране

Клиничният опит е ограничен. В един случай, възрастен пациент е приел 400 mg тизанидин; възстановяването му е било без особени събития. На пациента са били приложени манитол и фуросемид.

Симптоми

Гадене, повръщане, хипотония, брадикардия, удължаване на QT-интервала, замаяност, миоза, респираторен дистрес синдром, кома, безпокойство, сомнолентност.

Лечение

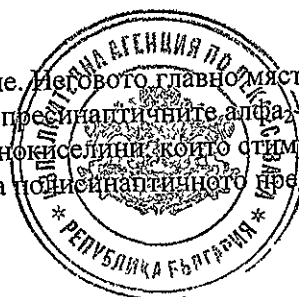
Показани са общоукрепващи мерки, като трябва да се направи опит за отстраняване на нерезорбираната субстанция от стомашно-чревния тракт посредством стомашен лаваж или с многократно прилагане на високи дози активен въглен. Пациентът трябва да бъде адекватно хидратиран. Последващото лечение е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулно-скелетна система; мускулни релаксанти; централно действащи агенти; други централно действащи агенти.
ATC код: M03B X02

Тизанидин е релаксант на скелетната мускулатура с централно действие. Неговото главно място на действие е гръбначния мозък, където се счита, че чрез стимулиране на пресинаптичните алфа рецептори той инхибира освобождаването на възбудно действащи аминокиселини, които стимулират *N-methyl-D-aspartate* (NMDA)-рецепторите. По този начин се инхибира пресинаптичното предаване



на сигнала на интерневронно ниво, което е отговорно за повишения мускулен тонус, и съответно мускулният тонус се понижава. Тизанидин няма директен ефект върху скелетната мускулатура, невромускулните връзки или моносинаптичните спинални рефлексии. Като допълнение към миорелаксиращото му действие тизанидин има и умерен централен аналгетичен ефект. При хора тизанидин редуцира патологично повишения мускулен тонус, включително резистентност при пасивни движения и облекчава болезнените спазми и клонуси.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тизанидин се усвоява бързо, достига пикови плазмени концентрации приблизително 1 час след приема.

Разпределение

Тизанидин се свързва с плазмените белтъци в около 30 %. В проучвания, проведени при животни е установено, че сравнително бързо преминава хемато-енцефалната бариера. Средният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) след интравенозно приложение е 2,6 L/kg.

Метаболизъм

Въпреки че тизанидин се усвоява добре, метаболизма при първо преминаване ограничава неговата плазмена наличност до 34 % от приложената интравенозно доза. Тизанидин подлежи на бърз и екстензивен метаболизъм в черния дроб, главно от цитохром P₄₅₀ 1A2 *in vitro*.

Елиминация

Метаболитите се елиминират главно през бъбреците (приблизително 70 % от приложената доза) в неактивна форма. Бъбречната екскреция на основното съединение е около 53% след еднократна доза от 5 mg и 66% след доза от 4 mg три пъти дневно. Елиминационният полу-живот на тизанидин от плазмата е около 2 – 4 часа.

Линейност

Тизанидин има линейна фармакокинетика при дози между 4 и 20 mg. Ниската интраиндивидуална вариация на фармакокинетичните параметри (C_{max} и AUC) позволява сравнително точно предсказване на плазмените нива след перорално приложение.

Характеристики при специални групи пациенти

Фармакокинетичните параметри на тизанидин не се повлияват от пола.

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 25 ml/min) беше установено, че максималното средно плазмено ниво е два пъти по-високо от колкото при здрави доброволци, а терминалният полу-живот е удължен до приблизително 14 часа, което води до много по-високи (приблизително 6-кратно над средните) стойности на AUC (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Ефект на храненето

Едновременното приемане на храна няма клинично значимо влияние върху фармакокинетичния профил на таблетките тизанидин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Тизанидин притежава ниска степен на остра токсичност. Признаци на предозироване са наблюдавани при еднократна доза надвишаваща > 40 mg/kg при животни и са свързани с фармакологичното действие на веществото.

Хронична токсичност



Токсичните ефекти на тизанидин са свързани главно с неговото фармакологично действие. В дози 24 и 40 mg/kg дневно, в субхронични и хронични проучвания при гризачи алфа₂-агонизма води до стимулация на централната нервна система, т.е. моторно възбуждение, агресивност, тремор и конвулсии.

Проявите, свързани с централно медираната мускулна релаксация, например седация и атаксия са наблюдавани често при по-ниски дози в субхронични и хронични проучвания, с перорално приложение на веществото при кучета. Същите белези, свързани с миотонолитичната активност на веществото са наблюдавани и при доза 1 до 4 mg/kg дневно, прилагани в продължение на 13 седмици на кучета, както и при доза 1,5 mg/kg дневно в 52-седмично проучване при кучета.

В проучванията за хронична токсичност при кучета, в дози от 1,0 mg/kg дневно и по-високи са забелязани удължаване на QT-интервала и брадикардия.

По време на проучвания за хронична токсичност, проведени при плъхове е установена атрофия на ретината и замъгляване на роговицата. При доза под 1 mg/kg дневно не са наблюдавани нежелани реакции при плъхове.

При някои проучвания за токсичност, при високи дози е установено леко повишаване стойностите на серумните чернодробните трансминази. Това обаче не е последователно свързано с хистопатологични промени в черния дроб.

Мутагенност

Различните *in vitro* и *in vivo* анализи не показват мутагенен потенциал за тизанидина.

Карциногенност

При две продължителни проучвания при мишки (78 седмици) и плъхове (104 седмици) с дози до 9mg/kg дневно за плъховете и до 16 mg/kg дневно за мишките не са установени доказателства за карциногенност. В тези дозови нива, близки до максималната поносима доза тизанидин, на базата на забавяне скоростта на растежа не е установена неопластична или пре-неопластична патология, която да е свързана с лечението.

Репродуктивна токсичност

При нива на тизанидин до 30 mg/kg дневно, прилагани на бременни плъхове и мишки не са установени ембриотоксичност или тератогенност. Дози от 10 – 100 mg/kg дневно при плъхове обаче бяха токсични за майките и доведоха до забавяне на развитието на плода, установена по ниското тегло на плода и забавена скелетна осификация.

При женски плъхове третиранни преди чифтосване по време на лактация, преди отбиване на кърмачета, или в период на късна бременност са възниквали дозо-зависимо (при доза 10 – 30 mg/kg дневно) удължаване на бременността и дистокия, което е довело до повишаване на феталната смъртност и ретардация (забавяне на развитието на плода). Счита се, че тези ефекти се дължат на фармакологичния ефект на тизанидина. При доза 3 mg/kg дневно, въпреки седацията не се наблюдава забавяне в развитието.

При гризачите възниква преминаване на тизанидин и неговите метаболити в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза, безводна
Микрокristална целулоза
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Стеаринова киселина



6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVC/PVDC/Aluminium

2 mg: Блистерни опаковки от 15, 20, 30, 50, 100, 120 и болнични опаковки от 500 (10 x 50) таблетки.

4 mg: Блистерни опаковки от 20, 30, 50, 100, 120 и 200 и болнични опаковки от 500 (10 x 50) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1

1124 София

България

тел.: 489 95 82

факс: 489 95 86

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

