

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MUSANT
МУСАНТ

Tizanidine / Тизанидин

DATA... 09.04.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Musant 2 mg tablets
Мусант 2 mg таблетки

Musant 4 mg tablets
Мусант 4 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 2 mg съдържа:
2 mg tizanidine (като 2.288 mg tizanidine hydrochloride)
100 mg лактоза, безводна

Всяка таблетка от 4 mg съдържа:
4 mg tizanidine (като 4.576mg tizanidine hydrochloride)
200 mg лактоза, безводна

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Musant таблетки са бели и кръгли.
Musant таблетки 2 mg имат надпис 'N 62' от едната страна.
Musant таблетки 4 mg имат делителна черта и надпис 'N 63' от другата страна.

Таблетката 4 mg може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

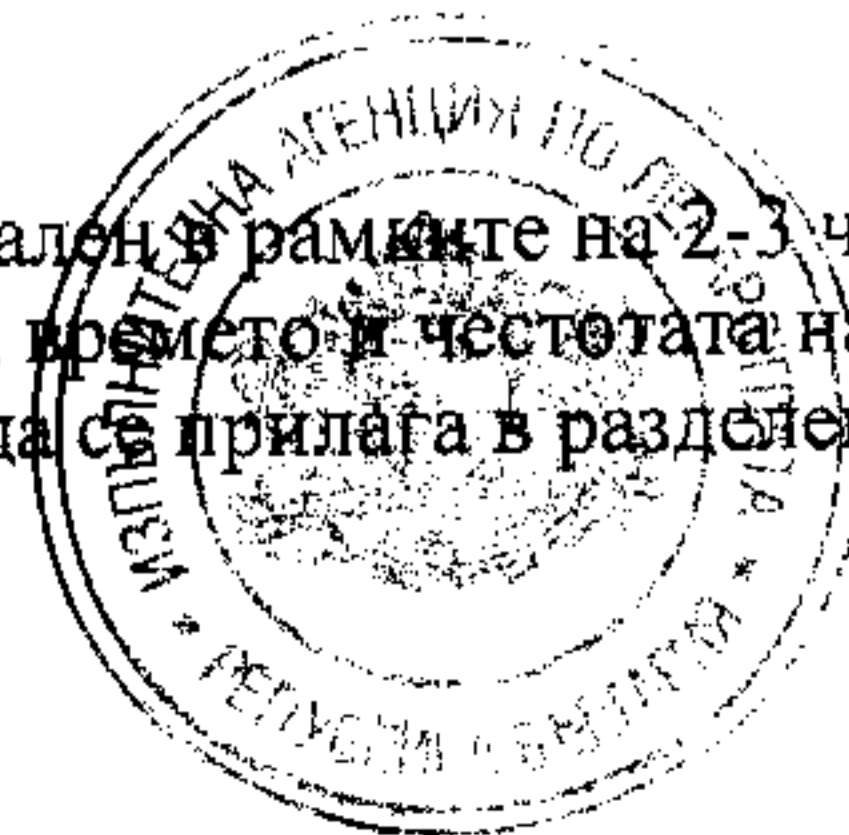
4.1 Терапевтични показания

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 приложение и има сравнително кратко действие. Ето защо, времето и честотата на дозиране трябва да се определят индивидуално и тизанидин трябва да се прилага в разделени дози до



3-4 пъти дневно, в зависимост от нуждите на пациента. Терапевтичният отговор е различен между различните пациенти, затова е необходимо внимателно титриране. Трябва да се внимава да не се превиши дозата, която дава желаните терапевтичен ефект.

Обичайната начална еднократна доза е 2 mg, която се увеличава с по 2 mg през интервали не по-малко от половин седмица. Оптимален терапевтичен отговор се постига обикновено с дневна доза между 12 и 24 mg, разделена на 3 – 4 приема през равни интервали от време. Общата дневна доза не трябва да надвишава 36 mg.

Нежелани лекарствени реакции (виж т. 4.8) могат да настъпят при прилагане на терапевтични дози, но те могат да бъдат минимизирани чрез бавно титриране, така че при по-голямата част от пациентите те не са ограничаващ фактор.

Прекратяване на терапията

Ако е необходимо терапията да бъде прекратена, особено при пациенти, които са приемали високи дози за продължителни периоди от време, дозата трябва бавно да бъде намалявана (виж т. 4.4).

Пациенти в напреднала възраст

Опитът при пациенти в напреднала възраст е ограничен и прилагането на тизанидин не се препоръчва, освен ако ползата от лечението очевидно превишава риска. Фармакокинетичните данни показват, че бъбречният клирънс при пациентите в напреднала възраст може да бъде намален до три пъти.

Деца и подрастващи

Опитът от употреба на тизанидин при деца под 18 годишна възраст е ограничен. Не се препоръчва употребата на тизанидин при тази популация.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 25 ml/min) лечението трябва да започне с 2 mg веднъж дневно с бавно титриране до достигане на ефективната доза. Увеличаването на дозата трябва да бъде с не повече от 2 mg, в съответствие с поносимостта и ефективността. Препоръчва се да се повишава бавно еднократната дневна доза преди да се повиши честотата на приложение. Бъбречната функция при тези пациенти трябва да бъде мониторирана по подходящ начин (виж т. 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Употребата на тизанидин е противопоказана при пациенти със значително увредена чернодробна функция (виж т. 4.3 и 4.4).

4.3 Противопоказания

Прилагането на тизанидин при пациенти със значително увредена чернодробна функция е противопоказано, тъй като тизанидин се метаболизира главно в черния дроб.

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

Свръхчувствителност към тизанидин или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба **Предупреждения**

Инхибитори на цитохром P450 (CYP)



Едновременната употреба на тизанидин с CYP1A2 инхибитори не е препоръчителна (виж т. 4.3 и 4.5).

Хипотония

Хипотония може да настъпи по време на лечението с тизанидин (виж т. 4.8), а също и в резултат от взаимодействие с инхибитори на CYP1A2 и/или антихипертензивни средства (виж т. 4.5). Наблюдавани са тежки прояви на хипотония като загуба на съзнание и циркулаторен колапс.

Синдром на отнемане

След внезапно оттегляне на приема на тизанидин след хроничната му употреба и/или във високи дневни дози и/или едновременна употреба с антихипертензивни средства, е наблюдаван рибаяунд ефект на хипертония и тахикардия. В крайни случаи, рибаяунд ефект на хипертония може да предизвика мозъчносъдов инцидент. Употребата на тизанидин не трябва да се прекъсва рязко, а постепенно (виж т. 4.2, 4.5 и 4.8).

Употреба при бъбречно увреждане

Пациентите с бъбречно увреждане се нуждаят от по-ниски дози и затова е необходимо повишено внимание, когато тизанидин се прилага при тези пациенти (виж т. 4.2).

Сърдечносъдови, чернодробни или бъбречни увреждания

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечносъдови нарушения, коронарна артериална болест или бъбречни или чернодробни нарушения. По време на лечението с тизанидин се препоръчва да се правят редовни клинични лабораторни изследвания и ЕКГ.

Нарушена чернодробна функция

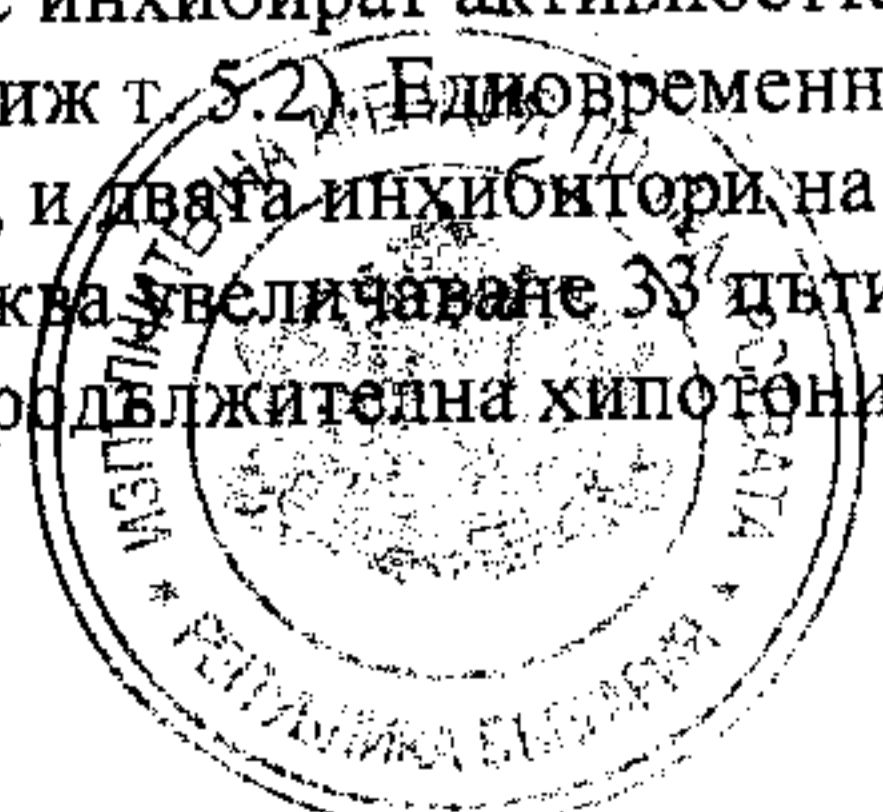
Съобщава се за нарушена чернодробна функция във връзка с употребата на тизанидин. Препоръчва се на всички пациенти да се направят чернодробни функционални тестове преди започване на терапията, за да се установят изходните стойности и да се изключи съществуващо чернодробно заболяване или леко увредена чернодробна функция. Чернодробните функционални тестове трябва да се мониторират ежемесечно през първите четири месеца от лечението при всички пациенти и при онези, които развиват симптоми на нарушена чернодробна функция, например необяснимо гадене, анорексия или умора. Лечението с тизанидин трябва да бъде преустановено, ако серумните нива на SGPT (серумна глутамат-пируват трансaminaза) и/или SGOT (серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза) са постоянно над три пъти горната граница на нормата. Прилагането на тизанидин трябва да бъде преустановено при пациенти със симптоми на хепатит или прояви на жълтеница.

Лекарственият продукт съдържа лактоза, безводна. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюгозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP

Едновременното прилагане на средства, за които се знае, че инхибират активността на CYP1A2 може да повиши плазмените нива на тизанидин (виж т. 5.2). Едновременната употреба на tizanidine с флувоксамин или ципрофлоксацин, и двата инхибитори на CYP1A2 при хора, е противопоказана (виж т.4.3), тъй като предизвиква увеличаване 33 пъти и 10 пъти съответно в AUC на тизанидин. Клинически значимата и продължителна хипотония може да



предизвика, наред със сънливост, и замайване и намалена психомоторна дейност (виж т.4.4). Не се препоръчва едновременното прилагане на тизанидин с други инхибитори на CYP1A2 като някои антиаритмици (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, някои флуорохинолони (еноксацин, пеглоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, орални контрацептиви и тиклопидин (виж т. 4.4).

Необходимо е повишено внимание, когато тизанидин се предписва с вещества, които удължават QT интервала. Препоръчва се ЕКГ мониториране.

Антихипертензивни средства

Тъй като тизанидин може да индуцира хипотония, той може да засили ефекта на антихипертензивните средства, включително диуретици, и затова е необходимо повишено внимание при пациенти, лекувани с лекарства за понижаване на кръвното налягане. Необходимо е внимание и при едновременната употреба на тизанидин с бета-адренорецепторни блокери или дигоксин, тъй като комбинацията може да засили хипотонията или брадикардията. При някои пациенти се наблюдава рибанд ефект на хипертония и тахикардия при внезапно прекратяване на приема на тизанидин, когато се прилага едновременно с антихипертензивни лекарства. В изключителни случаи, рибанд ефекта на хипертония може да предизвика мозъчносъдов инцидент (виж т. 4.4 и 4.8).

Фармакокинетичните данни след еднократно и многократно прилагане на тизанидин показват, че клирънса на тизанидин се понижава с около 50% при жени, които са приемали едновременно перорални контрацептиви. Макар, че не е провеждано специално фармакокинетично проучване за изследване на потенциални взаимодействия между пероралните контрацептиви и тизанидин, трябва да се има предвид възможността от клиничен отговор и/или нежелани лекарствени реакции, които настъпват при по-ниски дози тизанидин, когато се предписва тизанидин на пациентка, приемаща контрацептивни хапчета. При клинични проучвания се съобщава за клинично значими взаимодействия.

Алкохолът или централно действащи агенти могат да засилят седативния ефект на тизанидин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Изпитвания с животни не показват тератогенни ефекти при животни. Тъй като не са провеждани контролирани изпитвания при бременни жени, обаче, лекарственият продукт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата от продукта надхвърля риска.

Кърмене

Макар, че само малки количества тизанидин се екскретират в животинското мляко, тизанидин не трябва да се приема от жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тизанидин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини: пациенти, които изпитват сънливост или замайване трябва да бъдат съветвани да не извършват дейности, за които е необходима висока концентрация на вниманието.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции са групирани по системо-органни класове, като са използвани следните определения:

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 случаи ($< 1/10,000$)

Сърдечни нарушения

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

С неизвестна честота: Съобщава се за удължаване на QT-интервала при постмаркетингови наблюдения (виж т. 4.9).

Нарушения на нервната система

Чести: сънливост**, умора**, замайване**

Редки: нарушения на съня, безсъние

С неизвестна честота: главоболие, атаксия

Нарушения на очите

Неизвестни: нарушения в акомодацията

Гастроинтестинални нарушения

Чести: сухота в устата**, гадене**, гастроинтестинални смущения**

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: алергични реакции (например пруритус и обрив)

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения

Редки: мускулна слабост

Съдови нарушения

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

Нарушения от общ характер и ефекти на мястото на приложение

Неизвестни: липса на апетит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: повишени стойности на чернодробните серумни трансминази

Много редки: хепатит, чернодробна недостатъчност

Психични нарушения

Редки: халюцинации*

Неизвестни: тревожни разстройства

*Халюцинациите са само-ограничаващи се, без данни за психоза и винаги настъпват при пациенти, които приемат едновременно потенциално халюциногенни вещества, например антидепресанти.

**При бавно покачваща се титрация на дозата тизанидин, тези ефекти обикновено не са толкова тежки, че да налагат преустановяване на лечението.



4.9 Предозиране

Клиничният опит е ограничен. В един случай с възрастен, погълнал 400 mg тизанидин, възстановяването е било без особени събития. На пациента е приложен манитол и фуросемид.

Симптоми

Гадене, повръщане, хипотония, брадикардия, удължаване на QT-интервала, замайване, миоза, респираторен дистрес, кома, безпокойство, сънливост

Лечение

Посочват се общите мерки за поддържащо лечение, като трябва да се направи опит за отстраняване на непогълнатото вещество от стомашно-чревния тракт посредством лаваж на стомаха или многократно приложение на високи дози активен въглен. Пациентът трябва да бъде добре хидратиран. Последващото лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулно-скелетна система; мускулни релаксанти; централно действащи агенти; други централно действащи агенти

АТС код: M03B X02

Тизанидин е централно действащ релаксанти на скелетната мускулатура. Той действа основно върху гръбначния мозък, където има доказателства, че като стимулира пресинаптичните алфа2-рецептори, той инхибира освобождаването на възбудно действащи аминокиселини, които стимулират N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецепторите. По този начин се инхибира полисинаптичната трансмисия на сигнала на спинално интерневронно ниво, която е отговорна за повишения мускулен тонус и мускулният тонус съответно се понижава.

Тизанидин няма директен ефект върху скелетната мускулатура, невромускулните връзки или моносинаптичните спинални рефлексии. Освен свойства на мускулен релаксанти, тизанидин упражнява и умерено централно аналгетично действие.

При хора, тизанидин понижава патологично повишения мускулен тонус, включително резистентност при пасивни движения и облекчава болезнените спазми и клонус.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

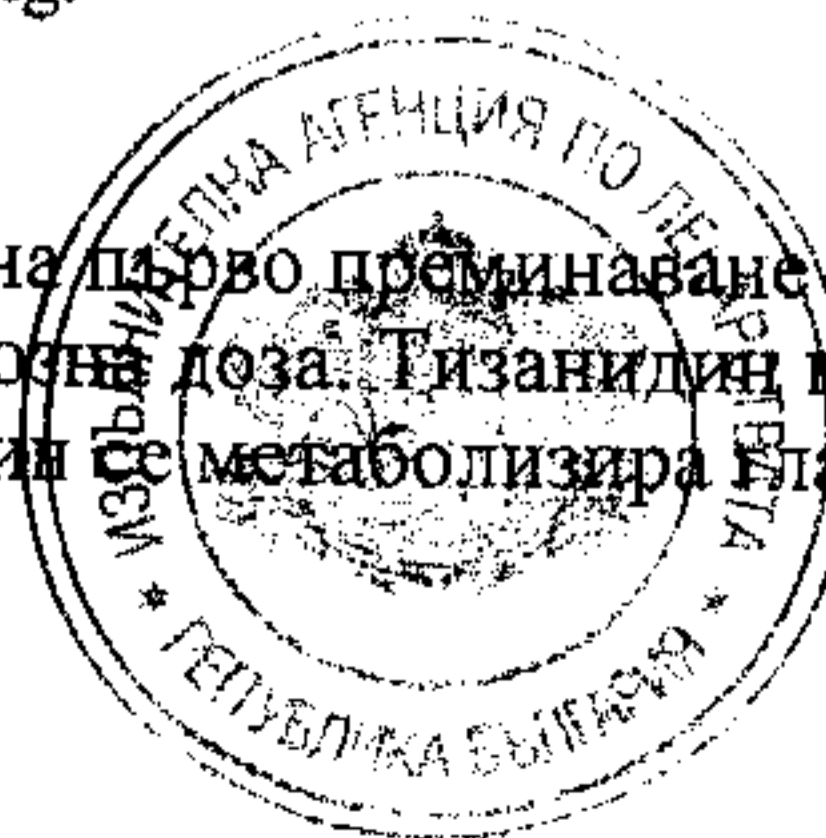
Тизанидин се абсорбира бързо, като достига максимални плазмени концентрации около 1 час след приложение.

Разпределение

Тизанидин се свързва с плазмените протеини само в около 30% и в проучвания с животни лесно пресича кръвномозъчната бариера. Средният обем на разпределение в равновесно състояние (VSS) след интравенозно приложение е 2.6 L/kg.

Метаболизъм

Макар, че тизанидин се абсорбира добре, метаболизмът на първо преминаване ограничава наличността на плазма до 34% от приложената интравенозна доза. Тизанидин подлежи на бърз и екстензивен метаболизъм в черния дроб. Тизанидин се метаболизира главно от цитохром P450 1A2 *in vitro*.



Елиминация

Метаболитите се екскретират основно през бъбреците (приблизително 70% от приложената доза) в неактивна форма. Бъбречната екскреция на основното съединение е приблизително 53% след еднократна доза от 5 mg, и 66% след прилагане на 4 mg три пъти дневно. Елиминационният полуживот на тизанидин от плазмата е 2 -4 часа при пациентите.

Линейност

Тизанидин има линейна фармакокинетика при дозировка от 4 до 20 mg. Ниската интраиндивидуална вариация на фармакокинетичните параметри (C_{max} and AUC) дава възможност за предсказване на плазмените нива след перорално приложение.

Характеристики при специални групи пациенти

Фармакокинетичните параметри на тизанидин не се влияят от пола. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 25 \text{ mL/min}$) е установено, че максималните средни плазмени нива са два пъти по-високи, отколкото при здрави доброволци, а терминалният полуживот е удължен до приблизително 14 часа, което води до много по-високи (около 6 пъти над средните) AUC стойности (виж т. 4.4).

Ефект на храната

Едновременният прием на храна няма клинично значимо влияние върху фармакокинетичния профил на таблетките тизанидин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Тизанидин има ниска степен на остра токсичност. Признаци на предозиране се проявяват след прилагане на еднократни дози $> 40 \text{ mg/kg}$ при животни и те са свързани с фармакологичното действие на веществото.

Хронична токсичност

Токсичните ефекти на тизанидин се свързват главно с неговото фармакологично действие. При дози 24 и 40 mg/kg дневно в субхронични и хронични изследвания при гризачи, ефектите на агонистите водят до стимулация на централната нервна система, например моторна възбудимост, агресивност, тремор и конвулсии.

Признаците, свързани с централно медираната мускулна релаксация, например седиране и атаксия, се наблюдават често при по-ниски дози в субхронични и хронични изпитвания при кучета с перорално приложение на веществото. Същите признаци свързани с миотонолитичната активност на веществото, се забелязват при дози 1 до 4 mg/kg дневно в 13-седмично проучване при кучета, и при доза 1.5 mg/kg дневно в 52-седмично проучване при кучета.

В проучвания за хронична токсичност при кучета при дози 1.0 mg/kg дневно и повече, се наблюдава удължаване на QT-интервала и брадикардия.

В проучвания за хронична токсичност при плъхове се наблюдава атрофия на ретината и замъгляване на роговицата. При дози под 1 mg/kg дневно не се наблюдават нежелани реакции при плъхове.

Леко повишение на стойностите на чернодробните серумни трансминази се наблюдава при различни проучвания за токсичност при по-висока дозировка. Те, обаче, не са последователно свързани с хистопатологичните промени в черния дроб.

Мутагенност



При различни изпитвания *in vitro* и *in vivo* не са показани данни за мутагенен потенциал на тизанидин.

Карциногенност

Няма доказателства за карциногенност при провеждане на две продължителни проучвания при мишки (78 седмици) и плъхове (104 седмици) с дози до 9 mg/kg при плъхове и до 16 mg/kg при мишки. При тези дозови нива, съответстващи на максималната поносима доза, базирана на забавяне скоростта на растежа, не се наблюдава неопластична или пре-неопластична патология, която се свързва с лечението.

Репродуктивна токсичност

Не е установена ембриотоксичност или тератогенност при бременни плъхове и зайци при дози до 30 mg/kg дневно тизанидин. При дози 10-100 mg/kg дневно, обаче, при плъхове се наблюдава токсичност при майката, която предизвиква забавено развитие на плода, което се вижда от по-ниското му тегло и забавена осификация на скелета.

При женски плъхове, третирани преди чифтосване през цялото време на лактация или по време на късния етап на бременността до отбиване на малкото, настъпва дозозависимо (10 и 30 mg/kg дневно) удължаване на гестацията и дистокия, довело до повишаване на феталната смъртност и забавено развитие на плода. Тези ефекти се свързват с фармакологичното действие на тизанидин. При доза 3 mg/kg дневно не са наблюдавани ефекти свързани с развитието на плода, въпреки седацията на третираните женски плъхове.

Известно е, че тизанидин и/или неговите метаболити преминават в млякото на гризачите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Данни за опаковката

Бели PVC/PVdC-алуминиеви блистери:
28, 30, 34, 84, 90, 91, 98, 100, 105 или 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður,
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2009 г

