

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тизанидин-Тева 6 mg таблетки
Tizanidine-Teva 6 mg tablets

ОДОБР - : : 01
ДАТА 27.01.2010

BY-20100049/ 27.01.2010

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 6 mg тизанидин (*tizanidine*) (като хидрохлорид).

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа 113,53 mg лактоза, безводна.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки, 9 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение "Т6" от едната страна и гладки от другата.

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 терапевтичен ефект.

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 (виж 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 виски дози, трябва да бъде намалена постепенно (виж т. 4.8) дозата.



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. (виж т. 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Тизанидин е противопоказан при пациенти със значително увредена чернодробна функция (виж 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 (виж т. 4.3 и 4.5).

Хипотония

По време на лечението с тизанидин може да се появи хипотония (виж 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 отнемане

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 (виж т. 4.2, 4.5 и 4.8).

Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция

Пациентите с увредена бъбречна функция може да се нуждаят от по-ниски дози и затова приложението на тизанидин при такива пациенти изисква повишено внимание (виж 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 редовно провеждане на 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 уморемост. Лечението с тизанидин трябва да бъде преустановено, ако серумните нива на АЛАТ (аланин аминотрансфераза) и/или АСАТ (аспартат аминотрансфераза) 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. Пациенти с редки наследствени форми на непоносимост към галактоза, Ларр 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 (виж т. 5.2). Едновременната употреба на тизанидин с флувоксамин или ципрофлоксацин, инхибитори на CYP1A2 при хора е противопоказана (виж т. 4.3), което води до 33-кратно и респективно 10-кратно повишаване на AUC на тизанидин. Това води до клинично значима и пролонгирана хипотония, придружена от сомнолентност, замаяност и потиснати психомоторни реакции (виж т. 4.4). Едновременното приложение на тизанидин с други инхибитори на CYP1A2, като някои антиаритмици (амиодарон, мексилетин, пропafenон), циметидин, някои флуорохинолони (еноксацин, пefлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, перорални контрацептиви и тиклопидин не се препоръчва (виж 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 мониториране.

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 (виж т. 4.4 и 4.8).

Фармакокинетичните данни след еднократно или многократно приложение на тизанидин показват, 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 по-ниски 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 са показали тератогенни ефекти. Тъй като няма контролирани проучвания при бременни жени, тизанидин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата от лечението превъзхожда риска.

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 установената практика:

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 ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Психични нарушения

Редки: халюцинации*

Неизвестни: тревожни разстройства

Нарушения на нервната система

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

Редки: нарушения на съня, безсъние

Неизвестни: главоболие, атаксия

Нарушения на окото

Неизвестни: нарушения на акомодацията

Сърдечни нарушения

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

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

Съдови нарушения

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

Стомашно-чревни нарушения

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

Хепато-билиарни нарушения

Редки: повишаване на серумните нива на чернодробните трансминази

Много редки: хепатит, чернодробна недостатъчност



Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Редки: алергични реакции (напр. сърбежи и обриви)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: мускулна слабост

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Неизвестни: липса на апетит

- * Халюцинациите са самоограничаващи 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: Мускулни релаксанти; централно действащи агенти; други централно действащи агенти

АТС код: M03B X02

Тизанидин е релаксанти на скелетната мускулатура с централно действие. Неговото основно място на действие е гръбначния мозък, където се счита, че чрез стимулиране на пресинаптичните α_2 -рецептори той инхибира освобождаването на възбудно действащи аминокиселини, които стимулират *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) рецепторите. По този начин се инхибира полисинаптичното 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 протеини в около 30%, и в проучвания проведени при животни е установено, че сравнително бързо преминава хематоенцефалната бариера. Средният обем на разпределение при стационарна концентрация (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 полуживот на тизанидин от плазмата е 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) е било установено, че максималното средно плазмено ниво е два пъти по-високо отколкото при здрави доброволци, а терминалният полуживот е удължен до приблизително 14 часа, което води до много по-високи (приблизително 6-кратно над средните) стойности на AUC (виж т. 4.4).

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 предозиране 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, прилагана 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 нива на чернодробните трансминази. Това обаче не е непременно свързано с хистопатологични промени в черния дроб.

Мутагенност

Различните *in vitro* и *in vivo* анализи не са показали мутагенен потенциал на тизанидин.

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 пренеопластична патология, която да е свързана с лечението.

Репродуктивна токсичност

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

При женски плъхове третирани преди чифтосване по време на лактация преди отбиване на кърмачета или в период на късна бременност, са възниквали доза-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 тизанидин. При доза 3 mg/kg тегло дневно въпреки седацията, не се наблюдава забавяне в развитието.

При гризачите се наблюдава преминаване на тизанидин и неговите метаболити в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Слещък на помощните вещества

Лактоза, безводна
Микрокристална 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

PVC/PVdC/Алуминиеви блистери.

Блистерни опаковки от 10, 20, 30, 50, 50 (болнична опаковка), 100 и 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
1124 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2010

