# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тизанидин-Тева 2 mg таблетки

Tizanidine-Teva 2 mg tablets

Тизанидин-Тева 4 mg таблетки

Tizanidine-Teva 4 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тизанидин-Тева 2 mg таблетки

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 57,910 mg лактоза, безводна

Тизанидин-Тева 4 mg таблетки

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 115,82 mg лактоза, безводна

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Тизанидин-Тева 2 mg таблетки

Бели до почти бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки с диаметър 6 mm ,с вдлъбнато релефно означение “Т2” от едната страна на таблетката и с делителна черта от другата.

Тизанидин-Тева 4 mg таблетки

Бели до почти бели, двойно изпъкнали, кръгли таблетки 9 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение “Т4” от едната страна на таблетката и с 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 еластични 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 еластичните прояви е максимален в рамките на 2-3 часа след прием 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 желания 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. Еднократната 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 може да бъдат минимизирани чрез постепенно титриране на дозата, така че при голяма 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.

*Педиатрична популация*

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

*Бъбречна недостатъчност*

При пациенти 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).

*Чернодробно увреждане*

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

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Употребата на тизанидин при пациенти със силно нарушена на чернодробната функция е противопоказано, тъй като тизанидин се метаболизира главно в черния дроб.

Едновременната употреба на тизанидин с мощни инхибитори на CYP1А2 като флувоксамин или ципрофлоксацин е противопоказана, (вж. т. 4.4 и 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Инхибитори на цитохром Р450 (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 CYP1А2 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 (вж. т. 4.2,4.5 и 4.8).

*Употреба при бъбречно увреждане*

Пациенти 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*

Пациенти 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 провеждане 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 развиват симптоми съмнителни за чернодробно увреждане: необяснимо гадене, загуба на апетит, лесна уморяемост. Лечението с тизанидин трябва да бъде прекратено, ако серумните нива на SGPT (серумната глутамат-пируват трансаминаза) и/или SGOT (серумна глутамат-оксалацетат трансаминаза) са постоянно повишени повече от трикратно над горната граница на нормата. Приложението на тизанидин следва да бъде прекратено 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*

Едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на CYP1А2 може да доведе до повишаване на плазмените нива на тизанидин (вж.точка 5.2).

Едновременната употреба на тизанидин с флувоксамин или ципрофлоксацин инхибитори на CYP1А2 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 потиснати психомоторни реакции (вж. т. 4.4). Едновременното приложение на тизанидин с други инхибитори на CYP1А2, като някои антиаритмици (амиодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, някои флуорохинолони (еноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, перорални контрацептиви и тиклопидин не се препоръчва, (вж. т. 4.4)

Когато тизанидин се предписва 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, които приемат 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 мозъчносъдови инциденти (вж. т. 4.4 и 4.8).

Фармакокинетичните данни след еднократно или многократно приложение на тизанидин подсказват, че при жени, които приемат 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, които приемат перорални контрацептиви. От проведени клинични проучвания няма съобщения за клинично значими взаимодействия.

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

## 4.6. Фертилитет, 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 в случай на категорична необходимост.

### *Кърмене*

Въпреки че тизанидин се излъчва в много малки количества в млякото на животни, той не трябва да се приема 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, които са получили 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 системо-органни класове и според следната конвенция:

Много чести (≥1/10)

Чести (≥1/100 до <1/10)

Нечести (≥1/1 000 до ≤1/100)

Редки (≥1/10 000 до ≤1/1 000)

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

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

*Нарушения на имунната система*

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност

*Психични нарушения*

Редки: халюцинации \*

С неизвестна честота: тревожни разстройства

*Нарушения на нервната система*

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

Редки: нарушения на съня, безсъние

С неизвестна честота: главоболие, атаксия, дизартрия

*Нарушения на окото*

С неизвестна честота: нарушения на акомодацията

*Сърдечни нарушения*

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

С неизвестна честота: има съобщения за удължаване на QT-интервала от постмаркетинговите наблюдения (вж. т. 4.9)

*Съдови нарушения*

Чести: понижение на кръвното налягане\*\*, ребаунд хипертония (вж. т. 4.4 и

4.5)

*Стомашно-чревни нарушения*

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

С неизвестна честота: абдоминална болка, повръщане

*Хепатобилиарни нарушения*

Редки: повишени стойности на чернодробните серумни трансаминази

Много редки: хепатит, чернодробна недостатъчност

*Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Редки: алергични реакции (сърбежи и обриви)

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Редки: мускулна слабост

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

С неизвестна честота: липса на апетит

\*Халюцинациите са самоограничаващи се без доказателства за психоза и възникват винаги

при пациенти, които приемат успоредно потенциално халюциногенни вещества, напр. антидепресанти.

\*\*С бавно покачваща се титрация на дозата на тизанидин тези ефекти обикновено не са тежки и не изискват прекратяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул., Дамян Груев” № 8,1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 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 фуроземид.

### *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.

АТС код: МОЗВ Х02

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 алфа2-рецептори той инхибира освобождаването на възбудно действащи аминокиселини, които стимулират N-метил-D-аспартат (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 моносинапгичните спинални рефлекси. Като допълнение към миорелаксиращото му действие тизанидин има и умерен централен аналгетичен ефект.

При хора тизанидин редуцира патологично повишеният мускулен тонус, включително резистентност при пасивни движения и облекчава болезнените спазми и клонуси.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсообция

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

### Разпределение

Тизанидин се свързва с плазмените протеини в около 30%. В проучвания проведени при животни е установено, че сравнително бързо преминава хематоенцефалната бариера. Средният обем на разпределение в стационарно състояние (Vss) след интравенозно приложение е 2,6l/kg.

### Биотрансформация

Въпреки че тизанидин се усвоява добре, метаболизмът 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 Р450 1А2 *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 около 2-4 часа.

### Линейност

Тизанидин има линейна фармакокинетика при дози между 4 и 20 mg. Ниската интраиндивидуална вариация на фармакокинетичните параметри (С^ 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 (вж. т. 4.4).

### Ефект на храненето

Едновременен прием 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 медиираната 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 е забелязано 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.

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

Генотоксичност

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

Карциногенен потенциал

В две продължителни проучвания при мишки (78 седмици) и плъхове (104 седмици) с дози до 9 mg/kg дневно за плъхове и до 16 mg/kg дневно за мишки не са получени доказателства за канцерогенност. 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 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 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 дозозависимо (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 дневно въпреки седацията не се наблюдава забавяне в развитието.

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

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5,2031 GA Haarlem

Нидерландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тизанидин-Тева 2 mg таблетки Per. № 20070126

Тизанцдин-Тева 4 mg таблетки Per. № 20070127

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

Дата на първо разрешаване: 07 декември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 27 септември 2011 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА