

## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

### СИРДАЛУД® (SIRDALUD®)

#### **Состав:**

*действующее вещество:* tizanidine;

1 таблетка содержит 2,288 мг или 4,576 мг тизанидина гидрохлорида, что соответствует 2 мг или 4 мг тизанидина соответственно;

*вспомогательные вещества:* лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, кислота стеариновая, кремния диоксид коллоидный безводный.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа.** Другие миорелаксанты центрального действия. Код АТС M03BX02.

#### **Клинические характеристики.**

##### **Показания.**

*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 при неврологических заболеваниях*, в том числе, при рассеянном склерозе, хронической миелопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, нарушениях мозгового кровообращения и церебральном параличе.

##### **Противопоказания.**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ,
- выраженные нарушения функции печени,
- сопутствующее применение сильных ингибиторов цитохрома P450 1A2, таких как флувоксамин или ципрофлоксацин.

##### **Способ применения и дозы.**

###### **Взрослые**

Препарат Сирдалуд обладает узким терапевтическим индексом и значительной межиндивидуальной вариабельностью концентраций тизанидина в плазме крови. Это означает, что дозу необходимо корректировать согласно потребностям конкретного пациента.

Чтобы минимизировать риск возникновения побочных эффектов, препарат можно применять в малой дозе: по 2 мг три раза в сутки. Дозу следует осторожно увеличивать в соответствии с потребностями конкретного пациента.

###### Лечение периферических болезненных мышечных спазмов

По 1-2 таблетки по 2 мг 3 раза в день или по ½ — 1 таблетке по 4 мг 3 раза в день.

Это соответствует суточным дозам 6-12 мг тизанидина.

В тяжелых случаях можно дополнительно принять 1-2 таблетки по 2 мг или ½ - 1 таблетку по 4 мг, предпочтительно вечером, чтобы минимизировать седативное действие.

###### Лечение спастических состояний нейрогенного генеза

В целом, начальная суточная доза не должна превышать 2 мг тизанидина 3 раза в день (по 1 таблетке по 2 мг три раза в день или по ½ таблетки по 4 мг три раза в день). Суточную

дозу можно увеличивать на 2-4 мг тизанидина (1-2 таблетки по 2 мг или ½ -1 таблетка по 4 мг) с интервалом от 3-4 дня до 1 недели.

Оптимальная суточная доза обычно составляет 12-24 мг тизанидина, разделенные на 3-4 отдельных приема через равные промежутки времени, например:

по 1 таблетке по 4 мг 3 раза в сутки (12 мг тизанидина) или

по 1 таблетке по 4 мг 4 раза в сутки (16 мг тизанидина) или

по 1 таблетке по 6 мг 3 раза в сутки (18 мг тизанидина) или

по 1 таблетке по 6 мг 4 раза в сутки (24 мг тизанидина).

При длительном применении оптимальная суточная доза для большинства пациентов составляет по 1 таблетке по 4 мг 3 раза в сутки (= 12 мг тизанидина/сутки).

Суммарная суточная доза не должна превышать 36 мг тизанидина.

### ***Особые популяции пациентов***

#### **Почечная недостаточность**

Лечение пациентов с почечной недостаточностью (клиренсом креатинина < 25 мл/мин) рекомендуется начинать с приема 1 таблетки по 2 мг один раз в день. Дозу следует увеличивать малыми «шагами», с учетом переносимости и эффективности лечения. Если необходим более выраженный эффект, рекомендуется сперва увеличить дозу, принимаемую один раз в сутки, прежде чем увеличивать кратность приема.

#### **Печеночная недостаточность:**

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Хотя препарат подвергается значительному метаболизму в печени, для данной категории пациентов данные ограничены. Применение препарата Сирдалуд сопровождалось обратимыми отклонениями от нормы биохимических показателей функции печени.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, и каждый курс лечения следует начинать с наименьшей дозы. Увеличивать дозу следует осторожно и в соответствии с переносимостью препарата.

#### **Дети**

В связи с ограниченностью данных препарат не рекомендуется применять пациентам младше 18 лет.

#### **Пожилые пациенты (65 лет и старше)**

Опыт применения препарата Сирдалуд пациентам пожилого возраста ограничен. Согласно данным фармакокинетики, почечный клиренс у некоторых лиц пожилого возраста может быть значительно снижен. В таких случаях дозу препарата следует титровать с осторожностью. Рекомендуется начинать лечение с наименьшей дозы и увеличивать дозу малыми «шагами», с учетом переносимости и эффективности препарата.

#### **Прекращение лечения**

Если лечение препаратом Сирдалуд необходимо прекратить, особенно у пациентов, получавших препарат в больших дозах в течение длительного времени, дозу следует уменьшать медленно, во избежание риска развития "рикошетной" артериальной гипертензии и тахикардии.

#### **Способ применения**

Препарат всегда принимают в одно и то же время суток, запивая стаканом воды.

### ***Побочные реакции.***

При оценке нежелательных эффектов используются следующие категории частоты: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ), неизвестной частоты (невозможно рассчитать на основании имеющихся данных). Внутри каждого класса органов нежелательные эффекты перечислены в порядке убывания их частоты. В каждой группе частоты нежелательные явления перечислены в порядке уменьшения их тяжести.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек и крапивницу.

*Психические нарушения:* часто - бессонница, нарушения сна; редко – галлюцинации; частота неизвестна - спутанность сознания, тревожность.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - сонливость, головокружение, частота неизвестна - головная боль, дизартрия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* частота неизвестна - размытость зрения, нарушения аккомодации.

*Кардиологические нарушения:* часто - брадикардия.

*Сосудистые нарушения:* часто - артериальная гипотензия; частота неизвестна - обморок.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - желудочно-кишечные расстройства (например, потеря аппетита, рвота), сухость во рту; часто – тошнота; частота неизвестна - боль в животе, рвота.

*Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:* очень редко - гепатит, печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* частота неизвестна - сыпь, эритема, зуд, дерматит.

*Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:* очень часто - мышечная слабость; частота неизвестна - атаксия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* очень часто - повышенная утомляемость.

Частота неизвестна: астения, симптомы отмены препарата.

#### Исследования

*Часто:* небольшое снижение артериального давления, временное повышение уровня трансаминаз.

При применении тизанидина в малых дозах, например рекомендованных для снятия периферических болезненных мышечных спазмов, сообщалось о сонливости, повышенной утомляемости, головокружении, сухости во рту, снижении артериального давления, тошноте, нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта и повышении уровня трансаминаз, но обычно как о легких и временных побочных реакциях.

При более высоких дозах, рекомендуемых для лечения спастичности, побочные реакции, отмечаемые при приеме препарата в малых дозах, возникали чаще и носили более выраженный характер, однако редко были тяжелы настолько, чтобы лечение было необходимо прекратить. Также могут возникать следующие нежелательные явления: артериальная гипотензия, брадикардия, мышечная слабость, бессонница, нарушения сна, галлюцинации, гепатит, нарушения аккомодации, атаксия, спутанность сознания и тревожность.

#### Симптомы при отмене препарата

При резком прекращении приема тизанидина после его применения в течение длительного срока и/или в больших суточных дозах и/или совместно с антигипертензивными средствами наблюдались случаи "рикошетной" гипертензии и тахикардии. В особо неблагоприятных случаях "рикошетная" гипертензия может привести к инсульту.

#### Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Информирование о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важным. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Профессионалов сферы охраны здоровья просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

#### ***Передозировка.***

До настоящего времени сообщалось только о единичных случаях отравления препаратом Сирдалуд. В одном случае взрослый пациент проглотил 400 мг тизанидина и выздоровел без осложнений.

Смертельная доза препарата Сирдалуд для человека неизвестна. После приема 100 таблеток препарата Сирдалуд по 4 мг (400 мг тизанидина) с целью суицида у пациента развилась дыхательная недостаточность с дыханием Чейна-Стокса, миоз и кома.

Симптомы острой передозировки включают в себя тошноту, рвоту, снижение артериального давления, удлинение интервала QT<sub>c</sub>, головокружение, беспокойное состояние, миоз, сонливость, дыхательную недостаточность, кому.

#### Лечение отравления

1. Выведение действующего вещества путем промывания желудка, многократного приема активированного угля в значительном количестве и форсированного диуреза.
2. Симптоматическое лечение.

Специфический антидот неизвестен.

#### ***Применение в период беременности и кормления грудью.***

##### Женщины детородного возраста/ мужская и женская контрацепция

Женщинам детородного возраста, живущим половой жизнью, рекомендуется сделать тест на беременность, прежде чем начинать прием препарата Сирдалуд. Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежный метод контрацепции в течение периода лечения и еще одного дня после его завершения.

##### Беременность

На сегодняшний день данные о применении тизанидина беременным женщинам очень ограничены.

В исследованиях на животных установлена репродуктивная токсичность.

Препарат Сирдалуд не следует применять в период беременности, за исключением тех случаев, когда применение тизанидина крайне необходимо в связи с клиническим состоянием женщины.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежный метод контрацепции в течение периода лечения и еще одного дня после его завершения.

##### Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли тизанидин в грудное молоко человека. Однако физико-химические данные позволяют предположить экскрецию в грудное молоко. Тизанидин выделяется в молоко животных. Нельзя исключать риск для новорожденного/младенца.

Сирдалуд не следует применять в период грудного вскармливания.

##### Фертильность

В исследованиях фертильности у крыс было обнаружено снижение фертильности самцов животных. Влияния на фертильность самок не обнаружено. Клинические данные отсутствуют. Значимость данных для человека неизвестна.

#### ***Дети.***

В связи с ограниченностью данных препарат не рекомендуется применять пациентам младше 18 лет.

#### ***Особенности применения.***

##### Ингибиторы CYP

Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами цитохрома P450 1A2.

Препарат следует с осторожностью применять совместно с лекарственными средствами, увеличивающими продолжительность интервала QT.

### Артериальная гипотензия

На фоне применения тизанидина может развиваться артериальная гипотензия, которая также может возникнуть в результате взаимодействия препарата с ингибиторами цитохрома P450 1A2 и/или антигипертензивными средствами. Также отмечались случаи тяжелых проявлений гипотензии, таких как потеря сознания и циркуляторный коллапс.

### Сердечно-сосудистые заболевания

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с сердечно-сосудистой и коронарной недостаточностью.

В случае назначения таким пациентам препарата Сирдалуд необходимо регулярное обследование с помощью ЭКГ.

### Симптомы при отмене препарата

При резком прекращении приема тизанидина после его применения в течение длительного срока и/или в больших суточных дозах и/или совместно с антигипертензивными средствами наблюдались случаи "рикошетной" гипертензии и тахикардии. В особо неблагоприятных случаях "рикошетная" гипертензия может привести к инсульту. Поэтому терапию препаратом Сирдалуд не следует прерывать внезапно, а нужно прекращать прием постепенно.

### Нарушение функции печени

На фоне применения тизанидина отмечались случаи нарушений функции печени, преимущественно при приеме препарата в дозах более 12 мг в сутки. По этой причине рекомендуется в течение первых 4 месяцев лечения ежемесячно проверять функцию печени у пациентов, принимающих препарат в суточной дозе 12 мг или больше, а также у пациентов с такими клиническими симптомами как необъяснимая тошнота, потеря аппетита или усталость, указывающими на возможное нарушение функции печени.

Лечение препаратом Сирдалуд необходимо прекратить, если уровни АЛТ или АСТ в сыворотке крови постоянно (в том числе при контрольных обследованиях) превышают верхний предел нормы более чем в 3 раза.

### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренсом креатинина < 25 мг/мин) системная экспозиция тизанидина может быть в 6 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Поэтому рекомендуется начинать лечение препаратом Сирдалуд с дозы 2 мг один раз в сутки. Дозу следует увеличивать малыми "шагами" с учетом переносимости и эффективности лечения. Если необходим более выраженный эффект, рекомендуется сперва увеличить дозу, принимаемую один раз в сутки, прежде чем увеличивать кратность приема препарата в день.

### Реакции гиперчувствительности

При применении тизанидина зарегистрированы реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, ангионевротический отек, дерматит, уртикарная сыпь, зуд и эритема. Рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом в течение 1-2 дней после приема первой дозы. В случае развития анафилаксии или ангионевротического отека с анафилактическим шоком или затрудненным дыханием, следует немедленно прекратить применение препарата Сирдалуд и начать соответствующее медицинское лечение.

### Миастения гравис

Пациентам с миастенией гравис (повышенной утомляемостью мускулатуры, отвечающей за речь, жевание и глотание, а также поднимающих веки мышц) препарат следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения пользы и риска.

### Эпилепсия

Пациентам с эпилепсией препарат Сирдалуд можно назначать только в том случае, если их противосудорожная терапия оптимальным образом скорректирована.

### Информация о прочих ингредиентах

Таблетки препарата Сирдалуд содержат лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

***Влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами.***

Этот лекарственный препарат может, даже при надлежащем применении, вызывать сонливость, головокружение или другие признаки или симптомы артериальной гипотензии; способность управлять автотранспортом или механизмами нарушается. Это тем более характерно для сочетания препарата с алкоголем.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Ингибиторы цитохрома P450

**Одновременное применение тизанидина с ингибиторами цитохрома P450 1A2 может приводить к повышению уровней тизанидина в крови.**

Совместное применение тизанидина с флувоксамином или ципрофлоксацином (ингибиторами CYP450 1A2 у человека) противопоказано. Сообщалось о 33-кратном повышении AUC тизанидина при одновременном применении препарата с флувоксамином и о 10-кратном повышении – при применении одновременно с ципрофлоксацином. В результате может развиваться клинически значимая и продолжительная артериальная гипотензия, а также сонливость, головокружение и угнетение психомоторной активности.

Не рекомендован одновременный прием тизанидина с другими ингибиторами CYP450 1A2, например некоторыми антиаритмическими препаратами (амиодароном, мексилетином, пропafenоном), циметидином, некоторыми фторхинолонами (эноксацином, пefлоксацином, норфлоксацином), рофекоксибом, оральными контрацептивами и тиклопидином.

Повышение уровня тизанидина в крови может привести к развитию симптомов передозировки, таких как увеличение интервала QTc. Не рекомендуется применять тизанидин (в больших дозах) одновременно с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QTc.

Индукторы цитохрома P450

Одновременное применение тизанидина и индукторов цитохрома P450 1A2 может вызвать снижение уровня тизанидина в крови. При пониженных уровнях тизанидина в крови терапевтическое действие препарата Сирдалуд может уменьшаться.

Антигипертензивные средства/диуретики

При сопутствующем применении препарата Сирдалуд и препаратов, снижающих артериальное давление, в том числе диуретиков, возможно значительное снижение артериального давления и развитие брадикардии. При резкой отмене тизанидина после его совместного применения с антигипертензивными препаратами у некоторых пациентов возникали "рикошетная" артериальная гипертензия и тахикардия. В особо неблагоприятных случаях такая "рикошетная" гипертензия может привести к инсульту.

Лекарственные средства центрального действия/алкоголь

При сопутствующем применении с другими лекарственными средствами центрального действия (такими как психотропные препараты, снотворные средства (например бензодиазепины или баклофен), и в некоторых случаях также анальгетики, анестезирующие или даже антигистаминные препараты) возможно взаимное потенцирование седативного действия. Особенно это касается сопутствующего употребления алкоголя, которое может изменять и потенцировать действие препарата непредсказуемым образом. Поэтому в период лечения препаратом Сирдалуд следует избегать употребления алкоголя или свести его к минимуму.

Другие мышечные релаксанты

При комбинировании препарата с другими мышечными релаксантами возможно взаимное потенцирование действия лекарственных средств.

#### Рифампицин

Одновременное применение препарата Сирдалуд и рифампицина приводит к снижению концентрации тизанидина на 50%. В результате этого в период лечения рифампицином терапевтический эффект препарата Сирдалуд может снижаться. У некоторых пациентов это явление может быть клинически значимым. Следует избегать длительного одновременного приема этих лекарственных средств. Если рассматривается вопрос об одновременном применении, может возникнуть необходимость в осторожной коррекции (повышении) дозы.

#### Курение

При применении препарата курящим мужчинам (> 10 сигарет/день) отмечается снижение системной экспозиции тизанидина приблизительно на 30%. При длительном применении препарата заядлым курильщикам мужского пола может потребоваться прием лекарственного средства в дозах выше средних.

#### Другие возможные взаимодействия

Из-за возможности аддитивного гипотензивного действия следует избегать применения препарата Сирдалуд в период одновременного лечения другими агонистами альфа-2-адренорецепторов (таких как клонидин).

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

Тизанидин - это миотонолитический/антиспастический препарат центрального действия, основным местом приложения действия которого является спинной мозг. Препарат ингибирует преимущественно полисинаптические механизмы, отвечающие за чрезмерный мышечный тонус. Лекарственное средство не влияет на нейромышечную передачу.

Тизанидин хорошо переносится и эффективно действует не только против острых болезненных мышечных спазмов, но и против хронической спастичности спинального и церебрального генеза. Он снижает сопротивление пассивным движениям и облегчает спазмы и клонус.

#### *Фармакокинетика.*

Тизанидин быстро и почти полностью всасывается. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 1-2 часов. Соединение метаболизируется преимущественно в печени. В основном метаболизм *in vitro* обеспечивается цитохромом P450 1A2. Метаболиты практически неактивны. Неизмененное вещество и его метаболиты выводятся преимущественно почками (степень выведения около 70%). Период полувыведения составляет 3-5 часов. Связывание с белками плазмы крови низкое (30%). Биодоступность составляет около 20%.

У пациентов с почечной недостаточностью пиковый уровень препарата в плазме крови был в два раза выше, чем у здоровых лиц, а терминальный период полувыведения увеличивался до приблизительно 10 часов.

Согласно данным фармакокинетики, у пожилых пациентов почечный клиренс может быть понижен.

В таких случаях дозу препарата Сирдалуд следует титровать с осторожностью.

### **Фармацевтические характеристики.**

#### ***Основные физико-химические свойства:***

Сирдалуд® 2 мг - белые или почти белые круглые плоские таблетки со скошенными краями, с риской и надписью «OZ» с одной стороны таблетки;

Сирдалуд® 4 мг - белые или почти белые круглые плоские таблетки со скошенными краями, с перекрестными рисками с одной стороны и надписью «RL» с другой стороны таблетки.

**Срок годности.** 5 лет.

**Условия хранения.** Хранить при температуре до 25 °С в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в упаковке.

**Условия отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Новартис Урунлери, Турция / Novartis Urunleri, Turkey.

**Местонахождение.** 34912 Курткой, Стамбул, Турция / 34912 Kurtkoy, Istanbul, Turkey