

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИРДАЛУД®
(SIRDALUD®)

Склад:

діюча речовина: tizanidine;

1 таблетка містить 2,288 мг або 4,576 мг тизанідину гідрохлориду, що відповідає 2 мг або 4 мг тизанідину відповідно;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Сирдалуд® 2 мг – білого або майже білого кольору круглі пласкі таблетки зі скошеними краями, з рискою та написом «OZ» з одного боку таблетки;

Сирдалуд® 4 мг – білого або майже білого кольору круглі пласкі таблетки зі скошеними краями, з перехресними рисками з одного боку та написом «RL» з іншого боку таблетки.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти центральної дії. Код АТХ M03B X02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тизанідин – релаксант/спазмолітик скелетної мускулатури центральної дії. Його основним місцем дії є спинний мозок. Докази свідчать, що, стимулюючи пресинаптичні α -2-адренорецептори, він пригнічує вивільнення стимулюючих амінокислот, які стимулюють рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори). Унаслідок цього пригнічується полісинаптична передача сигналу на рівні міжнейронних зв'язків у спинному мозку, що відповідає за надмірний тонус м'язів, і тонус м'язів знижується. Сирдалуд® є ефективним як при гострих болісних спазмах м'язів, так і при хронічній спастичності спинномозкового та церебрального походження. Він знижує опір пасивним рухам, пригнічує спазм та клонічні судоми та покращує силу активних скорочень м'язів.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл. Тизанідин швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після застосування. Середня абсолютна біодоступність становить 34 % (CV 38 %). Середній об'єм розподілу в стабільному стані (V_{ss}) після внутрішньовенного застосування дорівнює 160 л. Зв'язування з білками плазми –30 %. Відносно низьке відхилення фармакокінетичних параметрів (C_{max} та AUC) полегшує достовірну попередню оцінку рівнів у плазмі крові пацієнтів після застосування перорально.

Метаболізм/виведення. Препарат зазнає швидкого та екстенсивного (близько 95 %) метаболізму у печінці. Тизанідин метаболізується *in vitro* переважно

CYP1A2. Метаболіти неактивні. Вони виводяться переважно нирками (70 %). Виведення сумарної радіоактивності (тобто субстанції у незмінній формі та метаболітів) є двофазним, зі швидкою початковою фазою (період напіввиведення $t_{1/2} = 2,5$ години) та повільнішою фазою елімінації ($t_{1/2} = 22$ години). Лише невелика кількість субстанції у незмінній формі (близько 2,7 %) виводиться нирками. Середній період напіввиведення субстанції у незмінній формі становить 2–4 години.

Лінійність.

Фармакокінетика тизанідину є лінійною у дозах від 1 до 20 мг.

Фармакокінетика в окремих груп хворих. У хворих із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 25 мл/хв) середнє значення максимальної концентрації у плазмі удвічі перевищує цей показник у здорових добровольців, а кінцевий період напіввиведення подовжується приблизно до 14 годин, внаслідок чого площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зростає у середньому у 6 разів.

Дослідження у пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилися.

Тизанідин інтенсивно метаболізується ізоферментом CYP1A2 у печінці. У пацієнтів із порушеннями функції печінки можуть проявлятися більш високі концентрації субстанції у плазмі крові.

Сирдалуд® протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Фармакокінетичні дані стосовно пацієнтів літнього віку обмежені.

Стать не має клінічно значущого впливу на фармакокінетичні властивості тизанідину.

Вплив етнічної належності на фармакокінетику тизанідину не вивчався.

Вплив їжі. Одночасне вживання їжі не впливає на фармакокінетичний профіль лікарського засобу Сирдалуд®, таблеток. Хоча значення максимальної концентрації зростає на третину, це не є клінічно значущим. Істотного впливу на всмоктування не відзначалося.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Болісний м'язовий спазм.
- Спастичність внаслідок розсіяного склерозу.
- Спастичність внаслідок ушкоджень спинного мозку.
- Спастичність внаслідок ушкоджень головного мозку.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до тизанідину або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Одночасне застосування тизанідину з потужними інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін або ципрофлоксацин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування відомих інгібіторів CYP1A2 може підвищити рівень тизанідину у плазмі крові. Підвищення рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до появи симптомів передозування, таких як подовження інтервалу QT.

Одночасне застосування відомих індукторів CYP1A2 може знижувати рівень тизанідину у плазмі крові. Зниження рівня тизанідину у плазмі крові може призвести до зниження терапевтичного ефекту Сирдалуду®.

Одночасне застосування потужних інгібіторів CYP1A2, таких як флувоксамін або ципрофлоксацин, з тизанідіном протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування тизанідину з флувоксаміном збільшує AUC тизанідину в 33 рази, тоді як одночасне застосування тизанідину з ципрофлоксацином збільшує AUC тизанідину в 10 разів. Це може призвести до клінічно значущого та довготривалого зниження артеріального тиску, що супроводжується сонливістю, запамороченням та зниженою психомоторною діяльністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування тизанідину з іншими інгібіторами CYP1A2, такими як антиаритмічні препарати (аміодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, деякі фторхінолони (еноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, пероральні контрацептиви та тиклопідин, не рекомендоване.

Зростання рівнів тизанідину у плазмі крові може проявлятися симптомами передозування, у тому числі подовженням інтервалу QT (див. розділ «Передозування»).

Одночасне застосування препарату Сирдалуд® з антигіпертензивними препаратами, включаючи діуретики, може інколи спричинити артеріальну гіпотензію і брадикардію. У деяких пацієнтів, які отримували одночасне лікування антигіпертензивними препаратами, спостерігалися рикошетна артеріальна гіпертензія та рикошетна тахікардія при раптовій відміні тизанідину. В окремих випадках рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату Сирдалуд® із лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT.

Одночасне застосування препарату Сирдалуд® з рифампіцином може призвести до 50 % зниження концентрації тизанідину. Таким чином, терапевтичний ефект може бути знижений при застосуванні рифампіцину протягом терапії препаратом Сирдалуд®, що може бути клінічно значимим для деяких пацієнтів. Тривалого одночасного застосування слід уникати, та якщо це необхідно, то слід дуже обережно корегувати дозування. Ретельне коригування дози (підвищення дози) є необхідним у разі запланованого довгострокового комбінованого лікування.

Застосування препарату Сирдалуд® призводить до 30 % зниження системного впливу тизанідину у чоловіків, які палять (більше 10 цигарок на добу). Тривале застосування препарату чоловікам, які багато палять, потребує призначення більш високих доз препарату.

Одночасне застосування препарату Сирдалуд® та інших лікарських засобів центральної дії (наприклад седативних та снодійних засобів (бензодіазепін або баклофен), деяких антигістамінних препаратів, загальних анестетиків та аналгетиків, психотропних засобів, наркотичних засобів) може посилювати ефекти кожного з препаратів та посилювати снодійний ефект Сирдалуду®. Це стосується, зокрема, одночасного прийому алкоголю, що може непередбачено змінити або посилити ефект Сирдалуду® та збільшити ризик виникнення

побічних реакцій, тому слід утриматися від вживання алкоголю. Пригнічувальна дія алкоголю на центральну нервову систему може посилюватися препаратом Сирдалуд®.

Призначення препарату Сирдалуд® разом з α -2-адренергічними агоністами (наприклад з клонідином) слід уникати у зв'язку з їх потенційним адитивним гіпотензивним ефектом.

Особливості застосування.

Одночасне застосування помірних CYP1A2-інгібіторів з тизанідинам не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Протипоказання»).

Після раптової відміни препарату, особливо після тривалого застосування або швидкого зниження дози та/або застосування високих добових доз, та/або при одночасному застосуванні гіпотензивних лікарських засобів, у пацієнтів може спостерігатися феномен рикошету. За таких обставин у пацієнтів може виникнути артеріальна гіпертензія та тахікардія. В окремих випадках така рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт. Лікування тизанідинам не слід припиняти раптово, а тільки поступово знижуючи дозу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 25 мл/хв) системна експозиція тизанідину може бути до шести раз вищою, тому рекомендована початкова доза становить 2 мг 1 раз на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дозу слід підвищувати послідовно, невеликими кроками, з урахуванням ефективності та переносимості. Для досягнення більш вираженого ефекту рекомендується спочатку збільшити дозу, яку застосовують 1 раз на добу, після чого збільшувати кратність прийому.

Повідомлялося про печінкову недостатність, пов'язану із застосуванням тизанідину, однак у пацієнтів, які отримували добові дози до 12 мг, це спостерігалось рідко. У зв'язку з цим рекомендується контролювати функцію печінки 1 раз на місяць протягом перших чотирьох місяців терапії у тих пацієнтів, яким застосовують тизанідинам у дозі 12 мг або вище та у пацієнтів із клінічними симптомами, що вказують на печінкову недостатність (такими як нудота, втрата апетиту або підвищена втомлюваність невідомої етіології). Застосування препарату Сирдалуд® слід припинити, якщо рівні АЛТ або АСТ у сироватці крові перевищують верхню межу норми у 3 рази і більше протягом тривалого періоду.

При застосуванні тизанідину повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, задишку, дерматит, висипи, кропив'янку, свербіж та еритему. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів протягом одного чи двох днів після прийому першої дози тизанідину. У разі розвитку анафілаксії чи ангіоневротичного набряку з анафілактичним шоком чи задишкою застосування Сирдалуду® слід негайно припинити і призначити пацієнту належне лікування.

Артеріальна гіпотензія може виникнути під час застосування тизанідину, а також як результат лікарської взаємодії з інгібіторами CYP1A2 та/або антигіпертензивними препаратами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Повідомлялося про тяжкі прояви артеріальної гіпотензії, такі як втрата свідомості та циркуляторний колапс.

Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні даного препарату з засобами, які подовжують інтервал QT (такими як цизаприд, амітриптилін, азитроміцин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Обережність необхідна щодо пацієнтів з ішемічною хворобою серця та/або серцевою недостатністю. Слід регулярно проводити контроль ЕКГ на початку застосування препарату Сирдалуд® таким пацієнтам.

Перед застосуванням даного препарату пацієнтам з міастенією гравіс необхідно ретельно оцінювати співвідношення ризик/користь.

Досвід застосування дітям та підліткам обмежений, і тому застосування препарату Сирдалуд® не рекомендується цій категорії пацієнтів.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні даного препарату пацієнтам літнього віку.

Таблетки Сирдалуд® містять лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями – непереносимістю галактози, тяжкою недостатністю лактази або глюкозо-галактозним синдромом мальабсорбції – таблетки Сирдалуд® застосовувати не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність до початку лікування препаратом Сирдалуд®.

Жінкам репродуктивного віку слід повідомити, що результати досліджень на тваринах свідчать про те, що Сирдалуд® є шкідливим для плода. Жінки репродуктивного віку, які живуть статевим життям, мають використовувати ефективні методи контрацепції (методи, які допускають вагітність менше ніж у 1 % випадків) протягом усього періоду лікування препаратом Сирдалуд® і протягом одного дня після припинення лікування препаратом Сирдалуд®.

Вагітність.

Дані щодо застосування препарату Сирдалуд® вагітним жінкам обмежені, тому його не слід призначати у період вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Сирдалуд® не має тератогенного впливу на щурів та кролів, однак спричиняє утруднені пологи, підвищену пренатальну і постнатальну смертність, а також затримку розвитку плода у щурів.

Годування груддю.

При застосуванні тизанідину у щурів і кролів тератогенної дії не спостерігалось. Слід враховувати ризик для дитини, яку годують груддю. Досліди на тваринах показали, що тизанідин проникає у грудне молоко у незначній кількості. Тому жінкам, які годують груддю, препарат призначати не слід.

Фертильність.

Не спостерігалось порушення фертильності у самців щурів, яким застосовували препарат у дозі 10 мг/кг на добу та у самок щурів, яким застосовували препарат у дозі 3 мг/кг на добу. Зниження фертильності

спостерігалось у самців шурів, які отримували препарат у дозі 30 мг/кг на добу та у самок шурів, які отримували препарат у дозі 10 мг/кг на добу. При застосуванні цих доз також спостерігалися седація, втрата ваги та атаксія.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Навіть при призначенні за рекомендаціями тизанідин може спричинити сонливість, запаморочення та/або артеріальну гіпотензію, таким чином послаблюючи здатність пацієнта керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Ризики зростають при одночасному вживанні алкоголю.

Тому слід утримуватися від діяльності, що потребує високої концентрації уваги та швидкої реакції, наприклад від керування транспортними засобами або роботи з машинами і механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Сирдалуд[®] має вузький терапевтичний діапазон та високу варіабельність концентрації тизанідину у плазмі у різних пацієнтів. Тому важливим є застосування оптимальних доз згідно з потребою пацієнта. Починати лікування слід з малої дози – 2 мг, що робить ризик виникнення небажаних ефектів від прийому препарату мінімальним. У разі потреби дозу препарату поступово підвищують з дотриманням всіх необхідних пересторог.

Дорослі

Полегшення болісних м'язових спазмів

Застосовувати 2–4 мг 3 рази на добу. У тяжких випадках перед сном можна прийняти додаткову дозу 2 або 4 мг.

Спастичність при неврологічних порушеннях

Дозу потрібно підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

Початкова добова доза не повинна перевищувати 6 мг за 3 прийоми. Добову дозу можна підвищувати поступово на 2–4 мг з інтервалами 3–7 днів. Зазвичай оптимальний терапевтичний ефект досягається при добовій дозі 12–24 мг, яку розділяють на 3 або 4 прийоми. Не слід перевищувати загальну добову дозу 36 мг.

Особливі популяції пацієнтів

Застосування дітям та підліткам

Досвід застосування препарату Сирдалуд[®] дітям та підліткам обмежений, тому препарат не рекомендовано до застосування дітям та підліткам.

Застосування пацієнтам літнього віку

Досвід застосування препарату пацієнтам літнього віку обмежений, тому слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату Сирдалуд[®] цій категорії пацієнтів. Рекомендується розпочинати лікування з найменшої дози та поступово з обережністю збільшувати її малими кроками до досягнення оптимального співвідношення індивідуальної переносимості та терапевтичної ефективності препарату.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з порушеннями функції нирок (КК < 25 мл/хв) рекомендована початкова разова добова терапевтична доза становить 2 мг. Підвищення дози відбувається поступово та з обережністю, малими кроками, до досягнення оптимального співвідношення індивідуальної переносимості та терапевтичної ефективності препарату. З метою підвищення терапевтичної ефективності слід спочатку збільшити разову дозу, перш ніж перейти до

більш частого добового прийому препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

Лікування пацієнтів з тяжкими розладами функції печінки протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Сирдалуд® значною мірою метаболізується у печінці. Існують обмежені дані щодо застосування препарату Сирдалуд® пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосування препарату Сирдалуд® пов'язане з оборотними відхиленнями у функціональних пробах печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Сирдалуд® слід з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів з помірно вираженими порушеннями функції печінки. Лікування слід розпочинати з найменшого дозування: можливе підвищення дози повинно відбуватися з обережністю та з урахуванням індивідуальної переносимості пацієнтом препарату Сирдалуд®.

Переривання лікування

У разі необхідності переривання лікування препаратом дозу слід зменшувати повільно та поступово. Особливо це стосується пацієнтів, які отримували підвищену дозу препарату протягом тривалого часу. Таким чином зменшується ризик розвитку рикошетного підвищення артеріального тиску та тахікардії (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Досвід застосування препарату у педіатрії обмежений. Призначати Сирдалуд® дітям не рекомендується.

Передозування.

Отримано дуже мало повідомлень щодо передозування препаратом Сирдалуд®. У всіх пацієнтів, у яких були зареєстровані поодинокі випадки передозування даним препаратом, включаючи 1 пацієнта, який прийняв 400 мг препарату Сирдалуд®, одужання пройшло без ускладнень.

Симптоми: нудота, блювання, артеріальна гіпотензія, брадикардія, подовження інтервалу QT, запаморочення, міоз, респіраторний дистрес, кома, неспокій, сонливість.

Лікування: для виведення препарату з організму рекомендується багаторазове застосування високих доз активованого вугілля. Форсований діурез, можливо, прискорить виведення препарату. У подальшому проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції – такі як сонливість, підвищена втомлюваність, запаморочення, сухість у роті, знижений артеріальний тиск, нудота, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та підвищені рівні трансаміназ сироватки крові – зазвичай слабо виражені і скороминущі у пацієнтів, які застосовують низькі дози, рекомендовані для купірування болісного м'язового спазму.

При прийомі доз, вищих за рекомендовані для лікування спастичності, вищезазначені побічні реакції виникають частіше та є більш вираженими, однак вони рідко бувають настільки серйозними, щоб припиняти лікування. Також можливі такі побічні реакції: артеріальна гіпотензія, брадикардія, м'язова слабкість, порушення сну, галюцинації та гепатит.

Поява таких симптомів була зареєстрована після раптової відміни тизанідину, зокрема після довготривалого лікування та/або прийому високих добових доз та/або супутньої терапії антигіпертензивними препаратами. За таких обставин у пацієнтів може виникнути артеріальна гіпертензія та тахікардія. В окремих випадках така рикошетна артеріальна гіпертензія може спричинити інсульт. Тому лікування тизанідіном не слід припиняти раптово, а тільки шляхом поступового зниження дози (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$).

Психічні розлади: часто – безсоння, порушення сну.

З боку нервової системи: дуже часто – сонливість, слабкість, запаморочення.

З боку серця: нечасто – брадикардія.

З боку судин: часто – гіпертензія, незначне зниження артеріального тиску.

З боку ШКТ: дуже часто – гастроінтестинальні розлади, сухість у роті; часто – нудота.

Гепатобіліарні порушення: часто – підвищені рівні трансаміназ сироватки крові.

З боку скелетно-м'язової системи: дуже часто – м'язова слабкість.

Загальні порушення: дуже часто – підвищена втомлюваність.

Постмаркетингові дослідження

Про додаткові побічні реакції на препарат повідомлялося у післяреєстраційних дослідженнях. Повідомлення про ці побічні реакції надходили від невизначеної кількості пацієнтів, тому неможливо достовірно оцінити їх частоту.

Порушення з боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, задишку і кропив'янку).

Психічні розлади: галюцинації, сплутаність свідомості.

Порушення з боку нервової системи: вертиго.

Порушення з боку серцево-судинної системи: синкопе.

Порушення з боку органів зору: затуманення зору.

Гепатобіліарні порушення: гепатит, печінкова недостатність.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: висипи, еритема, свербіж, дерматит. *Загальні порушення:* астения, синдром відміни.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C, у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

1) Новартіс Саглік, Гіда ве Тарім Урунлері Сан. Ве Тік. А.С. / Novartis Saglik, Gida Ve Tarim Urunleri San. Ve Tic. A.S.

2) Новартіс Фарма ГмбХ / Novartis Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

1) Йенісехір Махаллесі, Іхлара Вадісі Сокак № 2, Пендік, Стамбул, TR 34912, Туреччина / Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak No. 2, Pendik, Istanbul, TR 34912, Turkey.

2) Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина /
Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8, 90429, Nuernberg, Germany.