

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мусант 2 mg таблетки
Musant 2 mg tablets

Мусант 4 mg таблетки
Musant 4 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090146/47
Разрешение №	BG-141MP-48853-7
Одобрение №	29-11-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 2 mg съдържа:
2 mg тизанидин (*tizanidine*) (като 2,288 mg тизанидин хидрохлорид)
Помощно вещество с известно действие:
100 mg безводна лактоза

Всяка таблетка от 4 mg съдържа:
4 mg тизанидин (*tizanidine*) (като 4,576 mg тизанидин хидрохлорид)
Помощно вещество с известно действие:
200 mg безводна лактоза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките Мусант са бели и кръгли.

Мусант таблетки 2 mg имат надпис 'N 62' от едната страна.
Мусант таблетки 4 mg имат делителна черта и надпис 'N 63' от другата страна.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

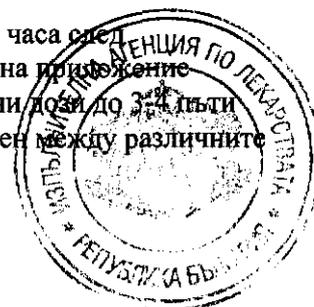
4.1 Терапевтични показания

Лечение на спастични прояви, свързани с множествена склероза или с увреждане или заболяване на гръбначния мозък.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 приложение трябва да се определят индивидуално и тизанидин трябва да се прилага в отделни 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 желаня 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. Единичната дневна доза не трябва да надвишава 12 mg. Общата дневна доза не трябва да надвишава 36 mg.

Нежелани лекарствени реакции (вж. точка 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 (вж. точка 4.4).

Старческа 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 значително намален. По тази причина е необходимо повишено внимание, когато се прилага при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

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

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. Ако ефикасността трябва да бъде подобрена, се препоръчва 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 (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

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 (вж. точки 4.4 и 4.5).

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

СYP инхибитори

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

Хипотония

Хипотония може да настъпи по време на лечението с тизанидин (вж. точка 4.8), а също и вследствие от лекарствено взаимодействие с инхибитори на CYP1A2 и/или антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Наблюдавани са също така тежки прояви на хипотония, като загуба на съзнание и циркулаторен колапс.

Синдром на отнемане

След внезапно спиране на приема на тизанидин, когато е употребяван хронично и/или във високи дневни дози и/или едновременно с антихипертензивни средства, е наблюдаван ребаунд ефект на хипертония и тахикардия. В крайни случаи, ребаунд ефект на хипертония може да предизвика мозъчносъдов инцидент. Употребата на тизанидин не трябва да се прекъсва рязко, а постепенно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 25 ml/min) е препоръчително лечението да започне с 2 mg веднъж дневно. Повишаването на дозата трябва да бъде извършено постепенно в зависимост от поносимостта и ефикасността. Ако е необходимо да бъде подобрена ефикасността, е препоръчително да се увеличи първо дневната доза преди да се увеличи честотата на приложение.

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 провеждат редовни клинични лабораторни изследвания и ЕКГ.

Нарушена чернодробна функция

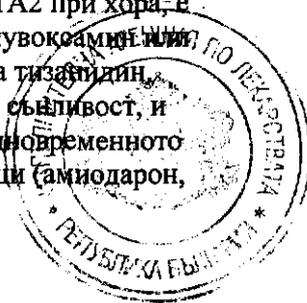
Тъй като се съобщава за нарушена чернодробна функция във връзка с употребата на тизанидин, но рядко при дневни дози до 12 mg, е препоръчително чернодробните функционални изследвания да се мониторираат ежемесечно през първите четири месеца при пациенти, получаващи дози над 12 mg и при пациентите, които развиват клинични 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 трансминаза) и/или SGOT (серумна глутамат-оксалацетат трансминаза) 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 безводна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, 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

СYP инхибитори

Едновременното прилагане на лекарства, за които се знае, че инхибират активността на CYP1A2 може да повиши плазмените нива на тизанидин (вж. точка 5.2). Едновременната употреба на тизанидин с флувоксамин или ципрофлоксацин, и двата инхибитори на CYP450 1A2 при хора, е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на тизанидин с флувоксамин или ципрофлоксацин предизвиква увеличаване 33 пъти и 10 пъти съответно в AUC на тизанидин. Клинично значимата и продължителна хипотония може да предизвика, наред със сънливост, и замаяване и намалена психомоторна дейност (вж. точка 4.4). Не се препоръчва едновременното прилагане на тизанидин с други инхибитори на CYP1A2, като някои антиаритмици (амиодарон,



мексилетин, пропафенон), циметидин, някои флуорохинолони (еноксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, перорални контрацептиви и тиклопидин (вж. точка 4.4).

Повишаването на плазмените концентрации на тизанидин може да доведе до симптоми на предозиране, като удължаване на QT интервала (вж. точка 4.9). Едновременното приложение на тизанидин (във високи дози) с други лекарствени продукти, които може да причинят удължаване на QT интервала, не се препоръчва. Електрокардиографско мониториране може да бъде препоръчително.

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, които приемат антихипертензивни лекарствени продукти. Необходимо е внимание и при едновременната употреба на тизанидин с антихипертензивни продукти, бета-адренорецепторни блокери или дигоксин, тъй като комбинацията може да засили хипотонията или брадикардията. При някои пациенти се наблюдава ребаунд ефект на хипертония и тахикардия при внезапно прекратяване на приема на тизанидин, когато се прилага едновременно с антихипертензивни лекарствени продукти. В изключителни случаи, ребаунд ефектът на хипертония може да предизвика мозъчносъдов инцидент (вж. точки 4.4 и 4.8).

Перорални контрацептиви

Фармакокинетичните данни след еднократно и многократно прилагане на тизанидин показват, че клирънсът на тизанидин се понижава с около 50 % при жени, които са приемали едновременно перорални контрацептиви. Въпреки 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 таблетки. При клинични проучвания не се съобщава за клинично значими взаимодействия.

Други

Алкохолът и седативните средства могат да засилят седативния ефект на тизанидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията върху животни показват повишена пре- и перинатална смъртност при дози, токсични за майката. 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 категорично надвишава 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

Пациенти, при които се наблюдават сънливост, виене на свят или някакви признаци или симптоми на хипотония, трябва да се въздържат от дейности, изискващи висока степен на бдителност, напр. шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по системно-органи класове съгласно следната конвенция:

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 ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност

Психични нарушения

Редки: халюцинации, безсъние, нарушения на съня.

С неизвестна честота: тревожни разстройства, състояния на обърканост.

Нарушения на нервната система

Чести: сънливост, замайване

С неизвестна честота: главоболие, атаксия, дизартрия

Нарушения на очите

С неизвестна честота: нарушения в акомодацията

Сърдечни нарушения

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

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

Съдови нарушения

Чести: хипотония, ребаунд хипертония (вж. точки 4.4 и 4.5)

Гастроинтестинални нарушения

Чести: сухота в устата

Редки: гадене, гастроинтестинални смущения

С неизвестна честота: болка в областта на корема, повръщане

Хепатобилиарни нарушения

Редки: повишаване на чернодробните серумни трансминази

Много редки: хепатит, чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: мускулна слабост

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора

С неизвестна честота: липса на апетит

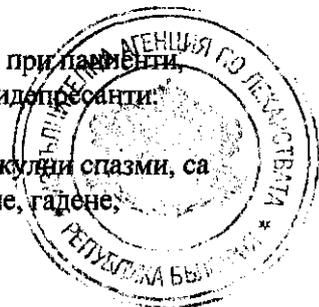
Изследвания

Чести: понижаване на кръвното налягане

Редки: повишени стойности на трансминазите

Халюцинациите са самоограничаващи се, без данни за психоза и винаги настъпват при ламбенти, които приемат едновременно потенциално халюциногенни вещества, например антидепресанти.

При ниски дози, като например тези, препоръчани за облекчаване на болезнени мускулни спазми, са докладвани сънливост, умора, замаяност, сухота в устата, понижено кръвно налягане, гадене.



стомашно-чревни разстройства и увеличаване на трансминазите, обикновено като леки и преходни нежелани лекарствени реакции.

При по-високи дози, препоръчвани при лечението на спастичност, докладваните нежелани лекарствени реакции са по-чести и по-силно изразени, в сравнение с тези при ниските дози, но рядко толкова тежки, че да изискват прекратяване на лечението.

В допълнение, могат да възникнат следните нежелани реакции: състояние на обърканост, хипотония, брадикардия, мускулна слабост, безсъние, нарушения в съня, халюцинации, хепатит.

Синдром на отнемане

Ребаунд хипертония и тахикардия са наблюдавани след внезапно прекратяване на приема на тизанидин, когато е употребяван хронично и/или във високи дневни дози и/или едновременно с антихипертензивни средства. В крайни случаи, ребаунд ефект на хипертония може да предизвика мозъчносъдов инцидент (вж. точки 4.4 и 4.5).

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Клиничният опит е ограничен. В един случай при който възрастен пациент е погълнал 400 mg тизанидин, възстановяването е било без инциденти. На пациента са приложени 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, тъй като се очаква форсираната диуреза да засили елиминирането на тизанидин. Последващото лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулно-скелетна система; мускулни релаксанти; централно действащи средства; други централно действащи средства, АТС код: M03B X02.

Тизанидин е централно действащ релаксант 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-метил-D-аспартат (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 рефлекси. Освен свойства на мускулен релаксант, тизанидин притежава 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 върху животни е установено, че лесно преминава кръвномозъчната бариера. Средният обем на разпределение в равновесно състояние (VSS) след интравенозно приложение е 2,6 l/kg.

Биотрансформация

Въпреки че тизанидин се абсорбира добре, метаболизмът на първо преминаване ограничава наличността в плазмата 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*.

Елиминиране

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. При пациентите елиминационният полуживот на тизанидин от плазмата е 2 - 4 часа.

Линейност

Фармакокинетиката на тизанидин е линейна при дози от 4 до 20 mg. Ниската интраиндивидуална вариация на фармакокинетичните параметри (C_{max} и AUC) дава възможност за предсказване на плазмените нива след перорално приложение.

Характеристики при специални популации пациенти

Фармакокинетичните параметри на тизанидин не се влияят от пола.

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 25 ml/min) е установено, че максималните средни плазмени концентрации 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 (вж. точка 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 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, α_2 -агонистичният ефект води до стимулация на централната нервна система, например двигателна 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 пренеопластична патология, която да е свързана с лечението.

Репродуктивна токсичност

Не е установена ембриотоксичност или тератогенност при бременни плъхове и зайци при дози на тизанидин до 30 mg/kg дневно. При дози 10 - 100 mg/kg дневно, обаче, при плъхове се наблюдава токсичност при майката, която предизвиква забавено развитие на плода, както се вижда от пониското му телесно тегло и от забавената 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 дистоция, 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
Целулоза, микрокристална
Лактоза, безводна

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели PVC/PVdC-алуминиеви блистери, съдържащи 10, 28, 30, 34, 60, 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

Алвоген Фарма Трейдинг Юрп ЕООД
Бул. България № 86, ет. 1,
София 1680
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мусант 2 mg таблетки - 20090146

Мусант 4 mg таблетки - 20090147

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

Дата на първо разрешаване: 09.04.2009 г.

Дата на последно подновяване: 11.02.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19.09.2019

