

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ZENADINE

Viên nén Tizanidine USP 2 mg, 4 mg



Đặc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén Tizanidine 2 mg:

Tizanidine hydrochloride tương đương với Tizanidine 2 mg.

Viên nén Tizanidine 4 mg:

Tizanidine hydrochloride tương đương với Tizanidine 4 mg.

Tá dược vừa đủ: Cellulose vi tinh thể 102, mannitol 160C, povidon K30, natri croscarmellose, silic keo khan, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén Tizanidine 2 mg: Viên nén màu vàng, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén Tizanidine 4 mg: Viên nén màu vàng, hình tròn, hai mặt phẳng, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Tizanidine được chỉ định điều trị chứng co cứng. Do thời gian tác dụng ngắn nên điều trị với tizanidine trong những hoạt động và thời điểm hàng ngày cần thiết phải giảm co cứng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Khuyến cáo liều khởi đầu là 2 mg. Vì tác dụng của tizanidine đạt tối đa sau khoảng 1 đến 2 giờ dùng thuốc và hết tác dụng sau 3 đến 6 giờ dùng thuốc, có thể dùng thuốc lặp lại cách nhau 6 đến 8 giờ nếu cần, tối đa 3 liều trong 24 giờ.

Có thể tăng dần liều từ 2 mg đến 4 mg cho mỗi liều, khoảng cách giữa các lần tăng liều từ 1 đến 4 ngày cho đến khi đạt được mức giảm trương lực cơ mong muốn. Tổng liều hàng ngày không được vượt quá 36 mg. Liều duy nhất lớn hơn 16 mg chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy thận

Thận trọng khi dùng tizanidine cho bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 25 mL/phút), vì độ thanh thải giảm hơn 50%. Ở những bệnh nhân này, nên giảm liều mỗi lần dùng trong quá trình điều chỉnh liều. Nếu cần dùng liều cao hơn, nên tăng liều mỗi lần dùng thay vì tăng tần suất dùng thuốc.

Bệnh nhân suy gan

Thận trọng khi dùng tizanidine cho bệnh nhân suy gan. Ở những bệnh nhân này, nên giảm liều mỗi lần dùng trong quá trình điều chỉnh liều. Nếu cần dùng liều cao hơn, nên tăng liều mỗi lần dùng thay vì tăng tần suất dùng thuốc. Khuyến cáo theo dõi nồng độ

aminotransferase trong thời gian đầu và 1 tháng sau khi đạt liều tối đa hoặc nếu nghi ngờ có tổn thương gan.

Ngừng thuốc

Nếu cần ngừng thuốc, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng liều cao (20 đến 36 mg/ngày) trong thời gian dài (9 tuần trở lên) hoặc những người có thể đang dùng đồng thời với thuốc gây nghiện, nên giảm liều từ từ (2 mg đến 4 mg/ngày) để giảm thiểu nguy cơ của hội chứng cai thuốc và tăng huyết áp, nhịp tim nhanh và tăng trương lực cơ đối ngược.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Đã biết tizanidine được bài tiết đáng kể qua thận và nguy cơ phản ứng có hại của thuốc này có thể lớn hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị giảm chức năng thận, nên cẩn thận trong lựa chọn liều lượng và theo dõi chức năng thận có thể hữu ích. Các nghiên cứu lâm sàng về tizanidine không bao gồm đủ số lượng đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định liệu họ có phản ứng khác với các đối tượng trẻ hơn hay không. Nghiên cứu chéo so sánh các dữ liệu dược động học sau khi dùng liều duy nhất 6 mg tizanidine cho thấy các người trẻ tuổi đào thải thuốc nhanh hơn bốn lần so với các người cao tuổi. Ở bệnh nhân cao tuổi bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 25 mL/phút), độ thanh thải tizanidine giảm hơn 50% so với người cao tuổi khỏe mạnh, dự kiến làm kéo dài thời gian tác dụng lâm sàng. Trong quá trình điều chỉnh liều, nên giảm liều mỗi lần dùng. Nếu cần dùng liều cao hơn, nên tăng liều mỗi lần dùng thay vì tần suất dùng thuốc. Theo dõi bệnh nhân cao tuổi vì họ có thể tăng nguy cơ bị các phản ứng không mong muốn liên quan đến tizanidine.

Cách dùng

Có thể dùng viên nén tizanidine cùng với thức ăn hoặc không. Khi đã lựa chọn dạng bào chế và đưa ra quyết định dùng thuốc cùng với thức ăn hoặc không thì không được thay đổi chế độ dùng thuốc này.

Thức ăn có ảnh hưởng phức tạp đến dược động học của tizanidine. Dược động học của tizanidine khác nhau giữa các dạng bào chế khác nhau. Viên nén và viên nang tizanidine tương đương sinh học với nhau khi đói (hơn 3 giờ sau ăn), nhưng không tương đương khi no (trong vòng 30 phút sau ăn). Những khác biệt về dược động học có thể dẫn đến sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng khi chuyển từ dạng viên nén sang viên nang hoặc chuyển từ dùng thuốc khi no sang khi đói. Những thay đổi này có thể làm tăng tác dụng không mong muốn, hoặc thuốc có tác dụng nhanh hơn hoặc chậm hơn, tùy thuộc vào bản chất của sự chuyển đổi. Vì lý do này, bác sĩ nên hiểu rõ những thay đổi trong động học liên quan đến các tình trạng khác nhau.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định phối hợp tizanidine với các chất ức chế mạnh CYP1A2 như fluvoxamine hoặc ciprofloxacin.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Hạ huyết áp

Tizanidine là chất chủ vận α_2 - adrenergic có thể gây hạ huyết áp. Đã có báo cáo ngắt sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Có thể giảm thiểu nguy cơ hạ huyết áp đáng kể bằng cách điều chỉnh liều và chú ý vào các dấu hiệu, triệu chứng của hạ huyết áp trước khi tăng liều. Ngoài ra, bệnh nhân chuyển từ tư thế nằm ngửa sang tư thế đứng yên thẳng đứng có thể tăng nguy cơ bị hạ huyết áp và các ảnh hưởng trong tư thế đứng.

Theo dõi tình trạng hạ huyết áp khi dùng tizanidine cho bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc hạ huyết áp. Không khuyến cáo phối hợp tizanidine với các chất chủ vận α_2 - adrenergic khác. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng (giảm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương) đã được báo cáo khi phối hợp fluvoxamine hoặc ciprofloxacin với liều duy nhất 4 mg tizanidine. Do đó, chống chỉ định phối hợp tizanidine với fluvoxamine hoặc với ciprofloxacin, chất ức chế mạnh CYP1A2.

Nguy cơ tổn thương gan

Tizanidine có thể gây tổn thương tế bào gan. Thận trọng khi dùng tizanidine cho bệnh nhân suy gan. Khuyến cáo theo dõi nồng độ aminotransferase trong thời gian đầu và 1 tháng sau khi đạt liều tối đa, hoặc nếu nghi ngờ có tổn thương gan.

An thần

Tizanidine có thể gây an thần, cản trở hoạt động hàng ngày. Trong các nghiên cứu đa liều, tỷ lệ bệnh nhân dùng thuốc an thần đạt đỉnh sau tuần điều chỉnh liều đầu tiên và sau đó duy trì ổn định trong giai đoạn duy trì của nghiên cứu. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của tizanidine với rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác (ví dụ benzodiazepine, opioid, thuốc chống trầm cảm ba vòng) có thể hiệp đồng với nhau. Theo dõi những bệnh nhân dùng tizanidine với một loại thuốc ức chế thần kinh trung ương khác để phát hiện được các triệu chứng của quá liều thuốc an thần.

Ảo giác/các triệu chứng giống loạn thần

Dùng tizanidine có liên quan đến ảo giác. Đã ghi nhận hình thành ảo giác hoặc hoang tưởng ở 5 trong số 170 bệnh nhân (3%) trong hai nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở Bắc Mỹ. Hầu hết các bệnh nhân đều biết rằng các sự việc không thực. Một bệnh nhân bị rối loạn tâm thần liên quan đến ảo giác. Một bệnh nhân trong số 5 bệnh nhân này tiếp tục gặp vấn đề trong ít nhất 2 tuần sau khi ngừng tizanidine. Cần nhắc ngừng tizanidine ở những bệnh nhân xuất hiện ảo giác.

Tương tác với các chất ức chế CYP1A2

Do có khả năng xảy ra tương tác thuốc, nên chống chỉ định tizanidine ở những bệnh nhân đang dùng chất ức chế mạnh CYP1A2, như fluvoxamine hoặc ciprofloxacin. Các phản ứng có hại như hạ huyết áp, nhịp tim chậm hoặc buồn ngủ quá mức có thể xảy ra khi dùng tizanidine với các chất ức chế CYP1A2 khác, như zileuton, các fluoroquinolone khác ngoài ciprofloxacin (chống chỉ định), thuốc chống loạn nhịp tim (amiodarone, mexiletine, propafenone), cimetidine, famotidine, thuốc tránh thai đường uống, acyclovir và ticlopidine). Nên tránh phối hợp thuốc trừ khi điều trị bằng tizanidine là hiển nhiên trên lâm sàng. Trong trường hợp này, phải sử dụng một cách thận trọng.

Phản ứng quá mẫn

Tizanidine có thể gây phản vệ. Đã báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng gồm tổn thương đường hô hấp, mày đay, phù mạch ở cổ họng và lưỡi. Nên thông báo cho bệnh nhân về các

dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng dị ứng nặng, hướng dẫn ngừng tizanidine và chăm sóc y tế ngay lập tức nếu xảy ra những dấu hiệu và triệu chứng này.

Tăng nguy cơ phản ứng có hại ở bệnh nhân suy thận

Thận trọng khi dùng tizanidine cho bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 25 mL/phút), vì độ thanh thải giảm hơn 50%. Ở những bệnh nhân này, trong quá trình điều chỉnh liều, nên giảm liều mỗi lần dùng. Nếu cần dùng liều cao hơn, nên tăng liều mỗi lần dùng thay vì tăng tần suất dùng thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này về sự khởi phát hoặc tăng thêm mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn thường gặp (khô miệng, buồn ngủ, suy nhược và chóng mặt) như dấu hiệu của quá liều tiềm ẩn.

Phản ứng có hại khi ngừng thuốc

Các phản ứng có hại khi ngừng thuốc gồm tăng huyết áp, nhịp tim nhanh và tăng trương lực cơ đối ngược. Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các phản ứng này, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng liều cao (20 đến 28 mg/ngày) trong thời gian dài (9 tuần trở lên) hoặc những người có thể đang điều trị đồng thời với thuốc gây nghiện, nên giảm liều chậm (2 đến 4 mg/ngày).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trong thai kỳ

Không có dữ liệu đầy đủ về nguy cơ phát triển liên quan đến sử dụng tizanidine ở phụ nữ có thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, sử dụng tizanidine ở thời kỳ mang thai dẫn đến độc tính phát triển (tăng tỷ lệ tử vong ở phôi thai và con cái sau khi sinh và suy giảm tăng trưởng) ở liều thấp hơn liều sử dụng trên lâm sàng, không liên quan đến độc tính ở mẹ.

Ở người Mỹ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh chủ yếu và sẩy thai trong các trường hợp mang thai được ghi nhận lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%. Nguy cơ cơ bản của các dị tật bẩm sinh chủ yếu và sẩy thai đối với đối tượng được chỉ định là không rõ.

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về sự có mặt của tizanidine trong sữa mẹ, ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến sản sinh sữa mẹ. Các nghiên cứu trên động vật đã báo cáo sự hiện diện của tizanidine trong sữa của động vật đang cho con bú.

Lợi ích sức khỏe và sự phát triển của việc nuôi con bằng sữa mẹ cần được xem xét cùng nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với tizanidine và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú sữa mẹ do tizanidine hoặc do tình trạng cơ bản của mẹ.

Khả năng sinh sản của phụ nữ và nam giới

Không có nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng ở người về ảnh hưởng của tizanidine đối với khả năng sinh sản của phụ nữ hoặc nam giới. Sử dụng tizanidine đường uống cho chuột đực và chuột cái dẫn đến tác dụng không mong muốn đối với khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Cảnh báo bệnh nhân có thể bị hạ huyết áp và cẩn thận khi chuyển từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng. Thuốc có thể gây cho bệnh nhân bị an thần hoặc buồn ngủ và nên cẩn thận khi thực hiện các hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo như lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Fluvoxamine

Tương tác giữa tizanidine và fluvoxamine có thể do fluvoxamine ức chế CYP1A2. Chống chỉ định dùng đồng thời fluvoxamine và tizanidine. Ảnh hưởng của fluvoxamine trên dược động học của một liều duy nhất tizanidine 4 mg đã được nghiên cứu trên 10 đối tượng khỏe mạnh. C_{max} , AUC và thời gian bán thải của tizanidine tăng lần lượt 12 lần, 33 lần và 3 lần. Dược động học của tizanidine thay đổi khi dùng chung với fluvoxamine dẫn đến huyết áp giảm đáng kể, tăng buồn ngủ và tăng suy giảm tâm thần vận động.

Ciprofloxacin

Tương tác giữa tizanidine và ciprofloxacin rất có thể do ciprofloxacin ức chế CYP1A2. Chống chỉ định dùng đồng thời ciprofloxacin và tizanidine. Ảnh hưởng của ciprofloxacin trên dược động học của một liều duy nhất tizanidine 4 mg đã được nghiên cứu trên 10 đối tượng khỏe mạnh. C_{max} và AUC của tizanidine lần lượt tăng lên 7 lần và 10 lần. Dược động học của tizanidine thay đổi khi dùng với ciprofloxacin dẫn đến huyết áp giảm đáng kể, tăng buồn ngủ và tăng suy giảm tâm thần vận động.

Các chất ức chế CYP1A2 ngoài fluvoxamine và ciprofloxacin

Do có thể xảy ra tương tác thuốc, nên tránh dùng đồng thời tizanidine với các chất ức chế CYP1A2 khác như zileuton, các fluoroquinolone khác với các chất ức chế CYP1A2 mạnh (chống chỉ định), thuốc chống loạn nhịp (amiodarone, mexiletine, propafenone và verapamil), cimetidine, famotidine, thuốc tránh thai đường uống, acyclovir và ticlopidine). Nếu cần thiết sử dụng lâm sàng, nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg và tăng dần theo các bước từ 2 đến 4 mg/ngày dựa trên đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp. Nếu xảy ra các phản ứng không mong muốn như hạ huyết áp, nhịp tim chậm hoặc buồn ngủ quá mức phải giảm liều hoặc ngừng tizanidine.

Thuốc tránh thai đường uống

Chưa có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được thực hiện để khảo sát sự tương tác giữa thuốc tránh thai đường uống và tizanidine. Tuy nhiên, phân tích hồi cứu dữ liệu dược động học quần thể sau khi dùng tizanidine 4 mg liều duy nhất và nhiều liều cho thấy độ thanh thải của tizanidine ở phụ nữ dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống thấp hơn 50% so với phụ nữ không dùng thuốc tránh thai đường uống.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời tizanidine với thuốc tránh thai. Tuy nhiên, nếu cần thiết phải phối hợp, nên bắt đầu dùng tizanidine với một liều duy nhất 2 mg và tăng dần liều theo trình tự từ 2 đến 4 mg/ngày dựa trên đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp. Nếu xảy ra các phản ứng không mong muốn như hạ huyết áp, nhịp tim chậm hoặc buồn ngủ quá mức phải giảm liều hoặc ngừng tizanidine.

Acetaminophen

Tizanidine làm chậm T_{max} của acetaminophen 16 phút. Acetaminophen không ảnh hưởng đến dược động học của tizanidine.

Rượu

Rượu làm tăng AUC của tizanidine lên khoảng 20%, trong khi cũng làm tăng C_{max} của tizanidine lên khoảng 15%. Điều này liên quan đến sự gia tăng các phản ứng không mong muốn của tizanidine. Tizanidine và rượu hiệp đồng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác

Tác dụng an thần của tizanidine với thuốc ức chế thần kinh trung ương (như benzodiazepine, opioid, thuốc chống trầm cảm ba vòng) có thể hiệp đồng. Theo dõi những bệnh nhân dùng tizanidine với một loại thuốc ức chế thần kinh trung ương khác để tìm các triệu chứng của quá liều thuốc an thần.

Các thuốc chủ vận α_2 – adrenergic

Vì tác dụng hạ huyết áp có thể tích lũy, không khuyến cáo sử dụng tizanidine với các chất chủ vận α_2 -adrenergic khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng không mong muốn sau đây được mô tả ở phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**:

- Hạ huyết áp
- Tổn thương gan
- An thần
- Ảo giác/các triệu chứng giống loạn thần
- Phản ứng quá mẫn

Kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng

Vì các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng không mong muốn quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực hành lâm sàng.

Đã thực hiện ba nghiên cứu lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược để đánh giá tác dụng của tizanidine trong kiểm soát tình trạng co cứng. Hai nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân đa xơ cứng và một nghiên cứu ở bệnh nhân bị tổn thương tủy sống. Mỗi nghiên cứu có thời gian điều trị tích cực 13 tuần gồm giai đoạn điều chỉnh liều 3 tuần đến liều dung nạp tối đa lên đến 36 mg/ngày chia làm ba lần, giai đoạn ổn định kéo dài 9 tuần trong đó liều tizanidine được giữ không đổi và 1 tuần dùng liều giảm dần. Tổng cộng có 264 bệnh nhân dùng tizanidine và 261 bệnh nhân dùng giả dược. Trong ba nghiên cứu, độ tuổi của bệnh nhân dao động từ 15 đến 69 tuổi và 51,4% là phụ nữ. Liều trung bình trong giai đoạn ổn định dao động từ 20 đến 28 mg/ngày.

Trong các nghiên cứu lâm sàng đa liều, có đối chứng với giả dược trên 264 bệnh nhân bị co cứng, các phản ứng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo là khô miệng, buồn ngủ/an thần, suy nhược, mệt mỏi và chóng mặt. Ba phần tư số bệnh nhân đánh giá các biến cố là nhẹ đến trung bình và một phần tư số bệnh nhân đánh giá các biến cố là nghiêm trọng. Những biến cố này dường như có liên quan đến liều dùng.

Bảng 1 liệt kê các dấu hiệu và triệu chứng được báo cáo ở hơn 2% bệnh nhân trong ba nghiên cứu đa liều, có đối chứng giả dược đã dùng tizanidine, trong đó tần suất ở nhóm tizanidine lớn hơn nhóm giả dược. Đối với mục đích so sánh, tần suất tương ứng của biến cố (trên 100 bệnh nhân) giữa các bệnh nhân điều trị bằng giả dược cũng được cung cấp.

Bảng 1: Các nghiên cứu đa liều, có đối chứng giả dược: Các phản ứng có hại thường gặp (> 2%) ở nhóm dùng viên nén tizanidine ghi nhận có tỷ lệ cao hơn so với giả dược.

Tác dụng không mong muốn	Giả dược N = 261	Viên nén tizanidine N = 264
--------------------------	---------------------	--------------------------------

	%	%
Khô miệng	10	49
Buồn ngủ	10	48
Suy nhược, mệt mỏi	16	41
Chóng mặt	4	16
Nhiễm trùng đường tiết niệu	7	10
Nhiễm trùng	5	6
Táo bón	1	4
Xét nghiệm gan bất thường	2	6
Nôn	0	3
Rối loạn ngôn ngữ	0	3
Giảm thị lực (nhìn mờ)	< 1	3
Tiểu nhiều	2	3
Hội chứng cúm	2	3
Rối loạn vận động	0	3
Lo lắng	< 1	3
Viêm họng hạt	1	3
Viêm mũi	2	3

Trong nghiên cứu có đối chứng giả dược với liều duy nhất gồm 142 bệnh nhân bị co cứng do đa xơ cứng, các bệnh nhân được hỏi cụ thể liệu họ có gặp bất kỳ phản ứng không mong muốn nào trong số bốn phản ứng không mong muốn thường gặp nhất: khô miệng, buồn ngủ, suy nhược và chóng mặt. Ngoài ra, đã quan sát thấy hạ huyết áp và chậm nhịp tim. Tần suất của các phản ứng này được tóm tắt trong Bảng 2. Các phản ứng khác nhìn chung được báo cáo với tỷ lệ 2% hoặc ít hơn.

Bảng 2: Nghiên cứu liều duy nhất có đối chứng với giả dược
– Ghi nhận các phản ứng có hại thường gặp:

Tác dụng không mong muốn	Giả dược N = 48 %	Viên nén tizanidine 8 mg N = 45 %	Viên nén tizanidine 16 mg N = 49 %
Buồn ngủ	31	78	92
Khô miệng	35	76	88
Suy nhược	40	67	78
Chóng mặt	4	22	45
Hạ huyết áp	0	16	33
Nhịp tim chậm	0	2	10

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Các phản ứng không mong muốn sau đây được xác định trong quá trình sử dụng tizanidine sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một nhóm không rõ quy mô, không thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối liên hệ với việc dùng thuốc.

Một số phản ứng nhất định như buồn ngủ, khô miệng, hạ huyết áp, giảm áp lực máu, nhịp tim chậm, chóng mặt, suy nhược, co thắt cơ, ảo giác, mệt mỏi, xét nghiệm chức năng gan bất thường và nhiễm độc gan đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng và sau

khi thuốc lưu hành trên thị trường được đưa ra trong các phần trước của hướng dẫn sử dụng.

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được xác định xảy ra sau khi tizanidine lưu hành trên thị trường. Dựa trên thông tin được cung cấp liên quan đến những phản ứng này, không thể loại trừ hoàn toàn mối quan hệ với tizanidine. Các phản ứng được liệt kê theo thứ tự giảm dần ý nghĩa lâm sàng, mức độ nghiêm trọng trên thị trường không được báo cáo.

- Hội chứng Stevens Johnson
- Phản ứng phản vệ
- Viêm da tróc vảy
- Nhịp nhanh thất
- Viêm gan
- Co giật
- Trầm cảm
- Chứng đau khớp
- Dị cảm
- Phát ban
- Run

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một đánh giá về cơ sở dữ liệu giám sát an toàn cho thấy các trường hợp quá liều tizanidine do cố ý hoặc vô ý. Một số trường hợp dẫn đến tử vong và nhiều trường hợp cố ý dùng quá liều với nhiều loại thuốc gồm cả thuốc ức chế thần kinh trung ương. Các biểu hiện lâm sàng của quá liều tizanidine phù hợp với tác dụng dược lý đã biết của thuốc. Trong phần lớn các trường hợp, sự giảm cảm giác được quan sát thấy gồm thờ ơ, buồn ngủ, lú lẫn và hôn mê. Chức năng tim suy giảm cũng được quan sát thấy gồm nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Suy hô hấp là một đặc điểm phổ biến khác của quá liều tizanidine.

Nếu xảy ra quá liều, cần thực hiện các bước cơ bản để đảm bảo đường thở thông thoáng, theo dõi hệ tim mạch và hô hấp. Tizanidine là thuốc tan trong lipid, chỉ tan rất ít trong nước và methanol. Do đó, thẩm tách không phải là phương pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc khỏi cơ thể. Nói chung, các triệu chứng sẽ hết trong vòng một đến ba ngày sau khi ngừng tizanidine và sử dụng liệu pháp thích hợp. Do cơ chế hoạt động tương tự, các triệu chứng và cách xử trí khi quá liều tizanidine tương tự như khi quá liều clonidine.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Giãn cơ xương, tác động hệ thần kinh trung ương.

Mã ATC: M03BX02.

Cơ chế hoạt động

Tizanidine là chất chủ vận alpha-2-adrenergic, tác động vào hệ thần kinh trung ương và có thể làm giảm co cứng bằng cách tăng ức chế tế bào thần kinh vận động tiền synap. Tizanidine có tác dụng chủ yếu trên con đường da synap. Tác động tổng thể của những tác dụng này được cho là làm giảm quá trình kích thích các tế bào thần kinh vận động cột sống.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân bố

Sau khi uống, tizanidine về cơ bản được hấp thu hoàn toàn. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống của tizanidine là khoảng 40% (CV = 24%), do chuyển hóa qua gan lần đầu. Tizanidine được phân bố rộng rãi khắp cơ thể với thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh là 2,4 L/kg (CV = 21%). Khoảng 30% tizanidine liên kết với protein huyết tương

Sự khác biệt giữa viên nang và viên nén tizanidine

Viên nang và viên nén tizanidine tương đương sinh học với nhau khi đói, nhưng không tương đương khi no. Một liều duy nhất gồm hai viên nén 4 mg hoặc hai viên nang 4 mg được sử dụng khi no và khi đói trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, nhân mờ, bốn giai đoạn ở 96 người tình nguyện, trong đó 81 người đủ điều kiện để phân tích thống kê. Sau khi uống cả viên nén hoặc viên nang (khi đói), nồng độ đỉnh trong huyết tương của tizanidine đạt được sau 1 giờ dùng thuốc với thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Khi dùng hai viên nén 4 mg cùng thức ăn, nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương tăng lên khoảng 30% và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng thêm 25 phút, lên 1 giờ 25 phút. Ngược lại, khi dùng hai viên nang 4 mg cùng thức ăn, nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương giảm 20%, thời gian trung bình để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng lên từ 2 đến 3 giờ. Do đó, C_{max} trung bình của viên nang khi dùng cùng thức ăn xấp xỉ 66% C_{max} của viên nén khi dùng cùng thức ăn.

Thức ăn cũng làm tăng mức độ hấp thu của cả viên nén và viên nang. Sự gia tăng ở viên nén (~ 30%) lớn hơn đáng kể so với viên nang (~ 10%). Do đó, khi dùng cùng thức ăn, lượng hấp thu từ viên nang bằng khoảng 80% lượng hấp thu từ viên nén. Sử dụng thuốc bằng cách rắc bột thuốc trong nang lên nước sốt táo không tương đương sinh học với sử dụng nguyên viên nang khi đói. Uống bột thuốc trong viên nang cùng với nước sốt táo làm tăng 15% đến 20% C_{max} và AUC của tizanidine, giảm 15 phút thời gian tiềm tàng trung bình và thời gian để đạt được nồng độ cao nhất so với sử dụng nguyên viên nang khi đói.

Chuyển hóa và thải trừ

Tizanidine có dược động học tuyến tính theo liều được nghiên cứu trong quá trình phát triển lâm sàng (1 đến 20 mg). Tizanidine có thời gian bán thải khoảng 2,5 giờ (CV = 33%).

Khoảng 95% liều dùng được chuyển hóa. Isoenzym cytochrom P₄₅₀ chính tham gia vào quá trình chuyển hóa tizanidine là CYP1A2. Các chất chuyển hóa của tizanidine không có hoạt tính, thời gian bán thải của các chất này từ 20 đến 40 giờ.

Sau khi uống một và nhiều lần ¹⁴C-tizanidine, trung bình 60% và 20% tổng hoạt độ phóng xạ tương ứng được tìm thấy trong nước tiểu và phân.

Các đối tượng đặc biệt

Tuổi

Chưa có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được thực hiện để khảo sát ảnh hưởng của tuổi. Nghiên cứu chéo so sánh dữ liệu dược động học sau khi dùng liều duy nhất 6 mg tizanidine cho thấy đối tượng trẻ tuổi thải trừ thuốc nhanh hơn bốn lần so với đối tượng cao tuổi. Chưa đánh giá tizanidine ở trẻ em.

Suy gan

Ảnh hưởng của suy gan lên dược động học của tizanidine chưa được đánh giá. Vì tizanidine được chuyển hóa mạnh ở gan, nên suy gan sẽ có những ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của tizanidine. Không khuyến cáo tizanidine cho đối tượng này.

Suy thận

Độ thanh thải tizanidine giảm hơn 50% ở bệnh nhân cao tuổi bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 25 mL/phút) so với người cao tuổi khỏe mạnh, dự kiến dẫn đến thời gian tác dụng lâm sàng lâu hơn. Thận trọng khi dùng tizanidine cho bệnh nhân suy thận.

Giới tính

Chưa có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của giới tính. Tuy nhiên, phân tích hồi cứu dữ liệu dược động học, sau khi sử dụng liều duy nhất và nhiều liều tizanidine 4 mg cho thấy giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của tizanidine.

Chủng tộc

Chưa nghiên cứu về sự khác biệt về dược động học theo chủng tộc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17, Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.