

Rx

NOVALUD

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Tizanidin (dưới dạng tizanidin hydroclorid) 2 mg.

Thành phần tá dược: Natri starch glycolat, povidon, lactose khan, cellulose vi tinh thể, silicon dioxid dạng keo, bột acid stearic.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén không bao màu trắng, hình tròn, lõm, một mặt có khắc vạch.

3. Chỉ định

Đau do co thắt cơ

- liên quan đến các rối loạn tĩnh và chức năng của cột sống (hội chứng cổ và thắt lưng)
- sau phẫu thuật, ví dụ phẫu thuật thoát vị đĩa đệm hoặc phẫu thuật thoái hóa khớp háng.

Co cứng do rối loạn thần kinh

- chẳng hạn như bệnh đa xơ cứng, bệnh cơ mạn tính, bệnh thoái hóa tủy sống, đột quỵ và tổn thương não do bại não.

4. Liều dùng – Cách dùng

Tizanidin có chỉ số điều trị hẹp và cho thấy có sự dao động cao về nồng độ tizanidin trong huyết tương giữa các bệnh nhân. Do đó, điều quan trọng là phải điều chỉnh liều lượng theo nhu cầu của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thấp là 2 mg 3 lần một ngày có thể giúp giảm thiểu nguy cơ tác dụng không mong muốn. Nên tăng liều cẩn thận, cần tính đến nhu cầu cá nhân của bệnh nhân. Có thể uống viên Novalud cùng hoặc không cùng thức ăn.

Giảm đau do co thắt cơ

Liều thông thường là 2 - 4 mg 3 lần một ngày. Trường hợp nặng có thể thêm liều 2 - 4 mg, tốt nhất uống vào buổi tối để giảm tác dụng an thần.

Co cứng trong rối loạn thần kinh

Liều hàng ngày ban đầu không được vượt quá 6 mg chia làm 3 lần. Có thể tăng liều dần dần thêm 2 - 4 mg trong khoảng thời gian mỗi nửa tuần hoặc mỗi tuần. Đáp ứng điều trị tối ưu thường đạt được với liều hàng ngày từ 12 đến 24 mg chia làm 3 hoặc 4 lần đều nhau. Liều hàng ngày không nên vượt quá 36 mg.

Ngừng điều trị

Khi cần ngừng điều trị bằng tizanidin, nên giảm dần liều lượng, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng liều cao trong thời gian dài, để ngăn ngừa hoặc giảm thiểu nguy cơ tăng huyết áp hồi

ứng và nhịp tim nhanh.

Người cao tuổi

Kinh nghiệm sử dụng tizanidin ở bệnh nhân cao tuổi còn hạn chế. Do đó, nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất và chỉ tăng liều từng lượng nhỏ tùy thuộc vào khả năng dung nạp và hiệu quả.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Kinh nghiệm với tizanidin ở bệnh nhân dưới 18 tuổi còn hạn chế. Không khuyến cáo sử dụng cho nhóm đối tượng này.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 25 ml/phút), nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg một lần mỗi ngày và điều chỉnh liều lượng để đạt được liều hiệu quả. Chỉ nên tăng liều theo từng lượng nhỏ tùy thuộc vào khả năng dung nạp và hiệu quả. Nếu cải thiện, trước tiên nên tăng liều mỗi ngày và sau đó tăng tần suất dùng thuốc.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy giảm đáng kể chức năng gan.

Tizanidin được chuyển hóa rộng rãi ở gan và có rất ít thông tin về vấn đề này. Việc sử dụng nó có liên quan đến những bất thường có thể đảo ngược trong các xét nghiệm chức năng gan. Nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan trung bình và nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất. Sau đó, nên tăng liều lượng một cách cẩn thận tùy thuộc vào khả năng dung nạp.

5. Chống chỉ định

Việc dùng tizanidin chống chỉ định trên bệnh nhân suy gan nặng, do tizanidin chuyển hóa nhiều bởi gan.

Phối hợp với chất ức chế mạnh CYP 1A2 như ciprofloxacin, fluvoxamin.

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

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Chất ức chế cytochrom P450:

Không khuyến cáo phối hợp tizanidin với các chất ức chế CYP 1A2.

Hạ huyết áp:

Hạ huyết áp có thể xảy ra trong quá trình điều trị với tizanidin và cũng là hậu quả của tương tác thuốc với chất ức chế CYP 1A2 và/ hoặc thuốc điều trị tăng huyết áp. Biểu hiện nghiêm trọng của hạ huyết áp như mất ý thức, trụy tim mạch đã được quan sát thấy.

Hội chứng ngưng thuốc:

Tăng nhịp tim và tăng huyết áp dội ngược đã được quan sát sau khi ngưng điều trị với tizanidin đột ngột, khi thuốc được dùng trong thời gian dài, và/ hoặc dùng liều cao, và/ hoặc phối hợp với các thuốc trị tăng huyết áp. Trong trường hợp nặng, tăng huyết áp dội ngược có thể dẫn đến tai biến mạch máu não. Vì vậy không được ngưng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.

Suy thận:

Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận ($Cl_{Cr} < 25$ mL/phút), khuyến cáo khởi đầu với liều 2 mg một lần mỗi ngày. Việc tăng liều nên được thực hiện theo từng bước nhỏ tùy theo khả năng dung nạp và hiệu quả. Nếu hiệu quả được cải thiện, trước tiên nên tăng liều một lần mỗi ngày trước khi tăng tần suất sử dụng.

Rối loạn tim mạch, gan, thận:

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân có bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành, bệnh gan hoặc bệnh thận. Thường xuyên kiểm tra điện tâm đồ (ECG) và xét nghiệm lâm sàng trong quá trình điều trị với tizanidin.

Rối loạn chức năng gan:

Rối loạn chức năng gan được báo cáo là có liên quan đến tizanidin (mặc dù hiếm gặp) với liều hàng ngày lên đến 12 mg. Khuyến cáo toàn bộ bệnh nhân nên kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị nhằm thiết lập mức nền và để loại trừ khả năng đang bị bệnh gan sẵn có hoặc suy gan nặng. Khuyến cáo kiểm tra chức năng gan hàng tháng trong 4 tháng đầu điều trị ở bệnh nhân được dùng liều ≥ 12 mg/ngày và ở bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của rối loạn chức năng gan như nôn không rõ nguyên nhân, chán ăn hoặc mệt mỏi. Ngưng điều trị nếu nồng độ SGPT và/ hoặc SGOT huyết thanh liên tục > 3 lần giới hạn trên bình thường; hoặc nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng của viêm gan hoặc vàng da.

Sản phẩm thuốc này có chứa lactose khan. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tăng tỷ lệ tử vong trước và trong giai đoạn sinh nở ở liều độc cho mẹ. Chưa có các nghiên cứu có đối chứng ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ nên dùng thuốc trong thai kỳ nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ.

Cho con bú

Mặc dù chỉ có một lượng nhỏ tizanidin bài tiết qua sữa mẹ nhưng không nên dùng thuốc này cho phụ nữ cho con bú.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Tizanidin có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc: Bệnh nhân buồn ngủ, chóng mặt hoặc bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của hạ huyết áp nên hạn chế các hoạt động đòi hỏi mức độ tỉnh táo cao, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Chất ức chế CYP:

Phối hợp tizanidin với các thuốc ức chế CYP 1A2 có thể làm tăng nồng độ tizanidin trong huyết tương. Chống chỉ định dùng kết hợp tizanidin với fluvoxamin hoặc ciprofloxacin, 2 chất ức chế CYP 450 1A2 trên người, vì làm tăng lần lượt AUC của tizanidin lên 33 lần và 10 lần. Hạ huyết áp nặng và kéo dài có thể dẫn tới tình trạng lơ mơ buồn ngủ, chóng mặt và giảm hoạt động thần kinh. Không khuyến cáo phối hợp tizanidin với các thuốc ức chế CYP 1A2 khác như thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, mexiletin, propafenon), cimetidin, một số fluoroquinolon (enoxacin, pefloxacin, norfloxacin), rofecoxib, thuốc tránh thai đường uống và ticlopidin.

Tăng nồng độ tizanidin trong huyết tương có thể dẫn tới các triệu chứng quá liều như kéo dài khoảng QT. Không khuyến cáo phối hợp tizanidin (liều cao) với các thuốc khác có thể gây kéo dài khoảng QT. Theo dõi điện tâm đồ (ECG) khi cần thiết.

Thuốc điều trị tăng huyết áp:

Do tizanidin có thể làm hạ huyết áp nên có thể làm tăng tác dụng của thuốc điều trị tăng huyết áp, bao gồm cả thuốc lợi tiểu. Cần thận trọng khi dùng tizanidin ở bệnh nhân đang

dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp. Thận trọng khi dùng tizanidin đồng thời với các thuốc chẹn β -adrenergic hoặc digoxin vì có thể làm tụt huyết áp hoặc làm chậm nhịp tim. Ở một số bệnh nhân đang dùng đồng thời tizanidin với các thuốc điều trị tăng huyết áp, quan sát thấy có tăng nhịp tim và tăng huyết áp dội ngược khi ngưng thuốc đột ngột. Trong trường hợp nghiêm trọng, tăng huyết áp dội ngược có thể dẫn tới tai biến mạch máu não.

Dữ liệu được động học khi dùng liều đơn và đa liều tizanidin cho thấy thanh thải của tizanidin giảm đi khoảng 50% ở phụ nữ dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống. Mặc dù không có nghiên cứu được động học riêng biệt được tiến hành để đánh giá tương tác có thể xảy ra giữa thuốc tránh thai đường uống và tizanidin, nhưng có thể có đáp ứng lâm sàng và/ hoặc tác dụng không mong muốn xảy ra ở liều tizanidin thấp hơn khi phối hợp với thuốc tránh thai đường uống. Tương tác có ý nghĩa lâm sàng đáng kể chưa được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.

Rượu và thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể làm tăng tác dụng an thần của tizanidin.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn được phân theo loại và tần suất: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); không rõ (không thể đánh giá từ các dữ liệu hiện có)

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Rối loạn tim:

Thường gặp: Nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Không rõ: Kéo dài khoảng QT đã được báo cáo trong giám sát hậu mãi.

Rối loạn thần kinh:

Thường gặp: Buồn ngủ**, chóng mặt **

Không rõ: Đau đầu, rối loạn vận ngôn

Rối loạn mắt:

Không rõ: Rối loạn điều tiết mắt.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: khô miệng **

Hiếm gặp: Buồn nôn**, rối loạn tiêu hóa**

Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: Phản ứng dị ứng (phát ban, ngứa)

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Hiếm gặp: Yếu cơ

Rối loạn mạch:

Thường gặp: ** Hạ huyết áp, tăng huyết áp dội ngược **

Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc:

Thường gặp: Mệt mỏi **

Không rõ: Mất cảm giác ngon miệng



Rối loạn gan mật:

Hiếm gặp: tăng transaminase

Rất hiếm gặp: Suy gan, viêm gan

Rối loạn tâm thần:

Hiếm gặp: Ảo giác*, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ

Không rõ: Rối loạn tâm thần do lo lắng

Xét nghiệm:

Thường gặp: Hạ huyết áp,

Hiếm gặp: tăng transaminase**

* Ảo giác tự giới hạn, không có bằng chứng về rối loạn tâm thần, xảy ra ở những bệnh nhân dùng đồng thời các chất có khả năng gây ảo giác, ví dụ: thuốc chống trầm cảm.

** Với việc tăng liều tizanidin chậm, những tác dụng này thường không nghiêm trọng đến mức yêu cầu ngừng điều trị.

Với liều cao hơn được khuyến cáo để điều trị chứng co cứng, các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi dùng liều thấp xảy ra thường xuyên và rõ rệt hơn, nhưng hiếm khi đủ nghiêm trọng để yêu cầu ngừng điều trị.

Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra: trạng thái nhàm lẫn.

Hội chứng ngưng thuốc:

Khi ngưng thuốc đột ngột sau một thời gian dài sử dụng, và/ hoặc sử dụng liều cao, và/ hoặc phối hợp với thuốc trị tăng huyết áp, quan sát thấy các tác dụng không mong muốn gồm nhịp tim nhanh và tăng huyết áp dội ngược. Một số trường hợp nghiêm trọng, tăng huyết áp dội ngược có thể dẫn đến tai biến mạch máu não.

11. Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế. Trong một trường hợp người trưởng thành đã uống 400 mg tizanidin, sự phục hồi là không có gì đáng lo ngại. Bệnh nhân này được dùng mannitol và frusemid.

Triệu chứng

Buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, kéo dài QT (c), chóng mặt, mê man, suy hô hấp, hôn mê, bồn chồn, buồn ngủ.

Xử trí

Các biện pháp hỗ trợ chung được chỉ định và cần cố gắng loại bỏ thuốc chưa tiêu hóa khỏi đường tiêu hóa bằng cách rửa dạ dày hoặc bằng cách cho dùng than hoạt liều cao lặp lại. Bệnh nhân nên được cung cấp đủ nước. Bài niệu cưỡng bức được cho là sẽ đẩy nhanh quá trình đào thải tizanidin. Điều trị thêm nếu có triệu chứng.

12. Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: M03BX02

Tizanidin là chất làm giãn cơ xương. Tác động chính ở tủy sống, bằng cách kích thích thụ thể α_2 tiền synap, làm ức chế giải phóng các amino acid hoạt động – các chất kích thích thụ thể N-methyl-D-aspartat (NMDA). Sự dẫn truyền qua nhiều synap ở neuron trong tủy sống gây trương lực cơ quá mức. Vì vậy, tizanidin ức chế và làm giảm trương lực cơ. Tizanidin không ảnh hưởng trực tiếp trên sợi cơ – xương, bản vận động thần kinh – cơ hay trên cung phản xạ tủy đơn synap. Ngoài tác dụng giãn cơ, tizanidin cũng có tác dụng giảm đau ở trung ương



mức độ vừa.

Ở người, tizanidin làm giảm tăng trương lực cơ do bệnh lý, bao gồm tính đề kháng với chuyển động thụ động, làm giảm các cơn đau co thắt và chứng giật rung.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Tizanidin được hấp thu nhanh chóng, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau khi uống thuốc.

Phân bố:

Tizanidin liên kết với khoảng 30% protein huyết tương. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tizanidin dễ qua hàng rào máu não. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng đường tĩnh mạch là 2,6 L/kg.

Chuyển hóa:

Mặc dù tizanidin được hấp thu tốt nhưng chuyển hóa lần đầu qua gan làm giảm 34% sinh khả dụng so với khi dùng tiêm tĩnh mạch. Tizanidin được chuyển hóa nhanh và mạnh ở gan. Tizanidin được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 1A2 theo nghiên cứu *in vitro*.

Thải trừ:

Chất chuyển hóa chủ yếu được thải trừ qua thận (khoảng 70% liều dùng) và không có hoạt tính. Thải trừ qua thận của hoạt chất ban đầu khoảng 53% sau khi dùng liều 5 mg và 66% sau khi dùng liều 4 mg x 3 lần/ngày. Thời gian bán thải của tizanidin khoảng 2 – 4 giờ.

Tính tuyến tính:

Dược động học của tizanidin tuyến tính trong khoảng liều 4 – 20 mg. Sự thay đổi nhỏ của các thông số dược động học (C_{max} và AUC) cho phép dự đoán nồng độ trong huyết tương của thuốc sau khi uống.

Dược động học ở một số đối tượng đặc biệt:

Các thông số dược động học không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Bệnh nhân suy thận ($Cl_{Cr} < 25$ mL/phút): Nồng độ huyết tương tối đa trung bình cao gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh và thời gian bán thải kéo dài khoảng 14 giờ dẫn tới giá trị AUC cao hơn nhiều (khoảng 6 lần giá trị trung bình).

Ảnh hưởng của thức ăn:

Dùng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến dược động học của viên nén tizanidin.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

PT. Novell Pharmaceutical Laboratories

Jl. Wanaherang No. 35, Tlajung Udik, Gunung Putri, Bogor 16962, Indonesia