

核准日期：2021 年 12 月 14 日

修改日期：2022 年 03 月 09 日

2022 年 04 月 21 日

2024 年 03 月 12 日

2024 年 06 月 14 日

# 盐酸替扎尼定片说明书

## TIZANIDINE HYDROCHLORIDE TABLETS

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：盐酸替扎尼定片

英文名称：Tizanidine Hydrochloride Tablets

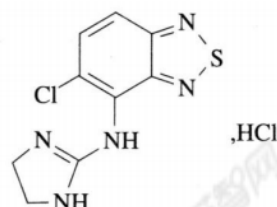
汉语拼音：Yansuan Tizhaniding Pian

【成份】本品主要成份为盐酸替扎尼定，化学名称为 5-氯-4-[(2-咪唑啉-2-基)氨基]-2,1,3-苯并噻二唑盐酸盐。

化学结构式：

分子式： $C_9H_8ClN_5S \cdot HCl$

分子量：290.17



【性状】本品为白色至类白色片。

【适应症】盐酸替扎尼定片为中枢性骨骼肌松弛药，用于：

- (1) 下列疾病造成的疼痛性肌痉挛的改善—颈、肩及腰部疼痛等局部疼痛综合征。
- (2) 下列疾病引起的中枢性肌强直—脑血管意外、手术后遗症（脊髓损伤、大脑损伤）、脊髓小脑变性，多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症等。

【规格】1mg（按  $C_9H_8ClN_5S$  计）

### 【用法用量】

用于疼痛性肌痉挛时：

口服，一次 2mg，一日 1~3 次。应根据患者年龄、症状酌情增减。通常初始剂量为一日 2mg，可逐渐增加剂量，分次服用。初始剂量通常在临睡前服用。

用于中枢性肌强直时：

应根据患者需要而作剂量调整。初始剂量不应超过一日 6mg（分 3 次服用），并可每隔半周或一周逐渐增加 2~4mg。通常一日 12~24mg（分 3~4 次服用）的用量已可获得良好的疗效，每天的总量不能超过 36mg。

### 【不良反应】

应用低剂量治疗疼痛性肌痉挛时，不良反应极少，通常轻微而短暂。包括嗜睡、疲乏、头昏、口干、恶心、胃肠道功能紊乱以及血压轻度降低。应用高剂量治疗中枢性肌强直时，上述不良反应较常见且明显。

特别注意低血压、肝功能损害、镇静、致幻/精神病样症状和超敏反应的发生，在【注意事项】中有详细描述。

为了评估替扎尼定对痉挛控制的作用，进行了三项双盲、随机、安慰剂对照临床研究。在多发硬化患者中进行了两项研究，在脊髓损伤患者中进行了一项研究。每项研究都有 13 周的治疗期，包括 3 周滴定阶段，最大耐受剂量达 36mg/天，分为三个剂量，9 周维持阶段，其中替扎尼定的剂量保持恒定，以及 1 周的剂量逐渐减少。总共有 264 例患者接受了替扎尼定，261 例患者接受了安慰剂。在这三项研究中，患者年龄范围为 15-69 岁，51.4% 的患者为女性。维持阶段的中位剂量为 20-28mg/天。最常报告的不良反应为口干、嗜睡

/镇静、无力（乏力、疲劳和/或疲倦）和头昏。四分之三的患者将这些事件评级为轻度至中度，四分之一的患者将这些事件评级为重度。这些事件似乎与剂量有关。

表 1 列出了三项多剂量、安慰剂对照研究中接受替扎尼定的患者报告超过 2% 的不良反应，其中替扎尼定组的发生率高于安慰剂组。为便于比较，还提供了安慰剂治疗患者中事件的相应发生率。

表 1：多剂量、安慰剂对照研究报告的替扎尼定片发生率高于安慰剂的常见不良反应（>2%）		
事件	安慰剂	替扎尼定 片剂
	N=261	N=264
	%	%
口干	10	49
嗜睡	10	48
无力*	16	41
头晕	4	16
尿路感染	7	10
感染	5	6
便秘	1	4
肝检测异常	2	6
呕吐	0	3
言语障碍	0	3
弱视（视力模糊）	<1	3
尿频	2	3
流感综合征	2	3
运动障碍	0	3
神经质	<1	3
咽炎	1	3
*（乏力、疲劳和/或疲倦）	2	3

在涉及多发硬化导致痉挛的 142 例患者的单剂量、安慰剂对照研究中，具体询问患者是否出现过以下四种最常见的不良反应：口干、嗜睡（困倦）、无力（乏力、疲劳和/或疲倦）和头昏。此外，还观察了低血压和心动过缓。表 2 总结了这些不良反应的发生率。其他事件通常发生率为 2% 或以下。

表 2：单剂量、安慰剂对照研究报告的常见不良反应			
事件	安慰剂， N=48	替扎尼定片剂，8mg N=45	替扎尼定片剂，16mg N=49
	%	%	%
嗜睡	31	78	92
口干	35	76	88
无力*	40	67	78
头晕	4	22	45
低血压	0	16	33
心动过缓	0	2	10
*（乏力、疲劳和/或疲倦）			

#### 上市后经历

在替扎尼定片批准上市后，发现了以下不良反应。由于这些反应是由规模不确定的人群自愿报告的，因

此通常无法可靠估计这些反应的频率，或确定其与药物暴露的因果关系。

上市后和临床试验期间观察到了某些事件，如嗜睡、口干、低血压、血压降低、心动过缓、嗜睡、乏力或无力、肌痉挛、幻觉、疲劳、肝功能检测异常和肝毒性，前面章节对这些事件进行了讨论。

在替扎尼定上市后的经验中，发现了以下不良反应。根据提供的有关这些反应的信息，不能完全排除与替扎尼定的因果关系。按照临床显著性下降的顺序列出了这些事件；未报告上市后的严重程度。

•Stevens Johnson 综合征

- 过敏反应
- 剥脱性皮炎
- 室性心动过速
- 肝炎
- 惊厥
- 抑郁
- 关节痛
- 感觉异常
- 皮疹
- 震颤

【禁忌】

1、对盐酸替扎尼定及其他组份过敏的病人禁用。

2、禁止替扎尼定与氟伏沙明或环丙沙星（CYP1A2 抑制剂）同时使用。临床研究显示替扎尼定与氟伏沙明或环丙沙星同时使用时药物代谢动力学参数（曲线下面积 AUC、消除半衰期  $t_{1/2}$ 、血药最大浓度  $C_{max}$ 、口服生物利用度）有所升高，而血浆清除率有所减低。这种药物代谢动力学相互作用可能导致严重的不良事件。

3、有严重肝损伤的病人禁用。

【注意事项】

1、低血压

替扎尼定是一种可能导致低血压的  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂。上市后曾经报道过晕厥。通过滴定剂量并监测低血压的体征和症状，可以显著降低低血压发生的可能性。此外，患者从俯卧位转向直立位可能会增加低血压和直立效应的风险。

同时接受降压治疗的患者在使用替扎尼定时，应监测是否出现低血压。不建议替扎尼定与其他  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂一起使用。曾报道与氟伏沙明或环丙沙星伴随用药以及单次服用 4mg 替扎尼定出现过具有临床意义的低血压（收缩压和舒张压均降低）。因此，禁止替扎尼定与氟伏沙明或环丙沙星（CYP1A2 的强效抑制剂）合并使用。

2、肝功能损害

替扎尼定可能会导致肝细胞损伤。任何肝损伤患者都应慎用替扎尼定。建议在基线时和达到最大剂量 1 个月后，或疑似出现肝损伤时，监测转氨酶水平。

3、镇静作用

替扎尼定可能会导致镇静，这可能会影响日常活动。在多剂量研究中，患者镇静发生率在滴定一周后达到峰值，然后在研究的维持阶段保持稳定。替扎尼定、酒精和其他中枢神经系统抑制剂（如苯二氮卓类、阿片类药物、三环抗抑郁药）的抑制作用相叠加。监测替扎尼定与其他中枢神经系统抑制剂联合使用的患者是否出现过度镇静的症状。

镇静作用可能干扰患者的日常生活活动。因此，患者应该被告知该药有镇静作用，而某些职业如驾驶员，操作机械需要集中注意力的患者更应警惕。

4、幻觉/精神病样症状

使用替扎尼定会出现幻觉。在北美洲进行的两项对照临床研究中，170 例患者中有 5 例（3%）报告有视幻觉或妄想。大多数患者都意识到这些事件不真实。一例患者出现与幻觉相关的精神病。在这 5 例患者中，

有 1 例患者在停用替扎尼定后，继续出现不良反应至少 2 周。对于出现幻觉的患者，考虑停用替扎尼定。

#### 5、与 CYP1A2 抑制剂的相互作用

由于潜在的药物相互作用，服用氟伏沙明或环丙沙星等强效 CYP1A2 抑制剂的患者禁用替扎尼定。替扎尼定与其他 CYP1A2 抑制剂，如齐留通、除环丙沙星（禁用）外的喹诺酮类、抗心律失常药（胺碘酮、美西律、普罗帕酮）、西咪替丁、法莫替丁、口服避孕药、阿昔洛韦和噻氯匹定联合使用可能会导致低血压、心动过缓或过度嗜睡等不良反应。除非在临床上明显有必要进行替扎尼定治疗，否则应避免合并用药。若合并用药应慎重。

#### 6、超敏反应

替扎尼定可能会导致过敏。曾报道过包括呼吸功能损伤、荨麻疹、喉头与舌血管性水肿在内的体征和症状。应告知患者重度过敏反应的体征和症状，若出现这些体征和症状，应停用替扎尼定，并立即就医。

#### 7、肾损伤患者不良反应风险增加

肾功能不全（肌酐清除率  $< 25 \text{ mL/min}$ ）的患者应慎重使用，因为清除率会降低超过 50%。在这些患者中，滴定时应减少个体剂量。如果需要更高的剂量，应增加剂量，而不是给药频率。应密切监测这些患者常见不良事件（口干、嗜睡、乏力和头晕）的发作或严重程度增加，作为潜在用药过量的指标。

#### 8、停药不良反应

停药不良反应包括反跳性高血压、心动过速和张力亢进。为了尽量降低这些不良反应的风险，特别是对于长期（9 周或以上）接受高剂量（每天 20 至 28mg）或可能与麻醉剂共同用药的患者，应逐渐降低剂量（每天 2 至 4mg）。

#### 9、药物滥用与依赖性

尚未在人体研究中评估本品药物滥用的可能性。替扎尼定与可乐定关系密切，而可乐定常与麻醉药联合使用，已知会在突然停药时引起症状反弹。报告了三例替扎尼定突然停药后出现症状反弹的病例。病例报告提示这些患者也滥用了麻醉剂。戒断症状包括高血压、心动过速、张力亢进、震颤和焦虑。在使用高剂量的情况下，尤其是长期使用高剂量药物或同时使用麻醉剂时，更有可能出现停药症状。如果需要停止治疗，应缓慢降低剂量，以尽量减少停药症状的风险。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品在孕妇及哺乳期妇女中尚未进行充分的研究，是否通过乳汁分泌未知，但由于本品的脂溶性，有可能进入乳汁，因此在孕妇及哺乳期妇女用药应充分权衡利弊后，获益超过风险，方可考虑。

【儿童用药】本品在儿童患者的安全有效性尚未确立。

【老年用药】本品主要在肾脏进行排泄，对于老年患者，因经常伴有肾功能低下，可导致血药浓度持续升高，因此应减少用量。本品有降低血压的作用，老年患者用药应慎重。建议对老年患者进行肾功能监测。

【药物相互作用】本品主要通过肝代谢酶细胞色素 P450(CYP)1A2 进行代谢，因此应注意是否有同时使用影响该酶活性的药物。尤其当与抑制 CYP1A2 的药物同时使用时，有可能导致本品的血药浓度上升。此外，当与激活 CYP1A2 的药物同时使用时，有可能导致本品的血药浓度降低。

#### 1、氟伏沙明和环丙沙星

禁止替扎尼定与氟伏沙明或环丙沙星合并使用。替扎尼定与氟伏沙明或环丙沙星一起用药会导致药代动力学发生变化，从而导致血压显著降低、嗜睡和精神运动损伤增加。

#### 2、除氟伏沙明和环丙沙星外的 CYP1A2 抑制剂

由于存在潜在的药物相互作用，应避免替扎尼定与其他 CYP1A2 抑制剂，如齐留通、除环丙沙星（禁用）外的喹诺酮类、抗心律失常药（胺碘酮、美西律、普罗帕酮）、西咪替丁、法莫替丁、口服避孕药、阿昔洛韦和噻氯匹定合并使用。如果在临床上有必要使用，初始治疗剂量应为 2mg，然后根据患者对治疗的反应，逐渐增加剂量。如果出现低血压、心动过缓或过度嗜睡等不良反应，请减少或停止替扎尼定治疗。

#### 3、口服避孕药

未进行专门的药代动力学研究来研究口服避孕药与替扎尼定之间的相互作用。然而，对替扎尼定单剂量和多剂量给药后人群药代动力学数据的回顾性分析表明，同时服用口服避孕药的女性的替扎尼定清除率比



未服用口服避孕药的女性低 50%。

#### 4、酒精

酒精使替扎尼定的 AUC 增加约 20%，同时其  $C_{max}$  也增加约 15%。这与替扎尼定的不良反应增加有关。替扎尼定和酒精的中枢神经系统抑制作用相叠加。

#### 5、其他中枢神经系统抑制剂

替扎尼定与中枢神经系统抑制剂（如苯二氮卓类、阿片类药物、三环抗抑郁药）的镇静作用相叠加。应监测替扎尼定与其他中枢神经系统抑制剂一起服用的患者是否出现过度镇静的症状。

#### 6、 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂

由于低血压效应可能会累积，因此不建议替扎尼定与其他  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂一起使用。

**【药物过量】** 目前报道的药物过量都是有意或意外的服用过量药物，一些情况下可导致死亡。一些有意的过量服用药物的病例涉及联用多种药物，包括中枢神经系统抑制剂。

替扎尼定用药过量的临床表现与其已知药理学一致。在大多数情况下，观察到感觉减退，包括嗜睡、昏睡、意识模糊和昏迷。还观察到心功能下降，最常见的包括心动过缓和低血压。呼吸抑制是替扎尼定用药过量的另一个常见特征。

如果出现用药过量，应采取基本的措施，以确保气道充足，并监测心血管和呼吸系统。替扎尼定是一种脂溶性药物，仅微溶于水和甲醇。因此，透析不大可能是从体内清除药物的有效方法。通常情况下，停用替扎尼定并给予适当治疗后，包括洗胃、反复服用大剂量活性炭和强制排尿消除药物，症状在 1 至 3 天内消退。由于作用机制相似，替扎尼定用药过量的症状和处理与可乐定用药过量后的症状和处理相似。

#### **【药理毒理】**

##### 药理作用

替扎尼定为中枢性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂，可能是通过增强运动神经元的突触前抑制作用而降低强直性痉挛状态。动物实验显示，替扎尼定对骨骼肌纤维和神经肌肉接头没有直接作用，对单突触脊髓反射的作用弱。替扎尼定对多突触通路的作用最强，这些作用被认为与脊髓运动神经元的易化性降低有关。

##### 毒理研究

##### 遗传毒性：

替扎尼定 Ames 试验、哺乳动物基因突变试验、中国仓鼠细胞染色体畸变试验、小鼠骨髓微核试验、中国仓鼠骨髓微核试验和细胞遗传学试验、小鼠显性致死诱变试验和小鼠程序外 DNA 合成试验结果均为阴性。

##### 生殖毒性：

雄性大鼠给予替扎尼定 10mg/kg，雌性大鼠 3mg/kg（以  $mg/m^2$  计算，分别相当于人最大推荐剂量的 2.7 倍和 1 倍），未见对生育力的影响。雄性大鼠给予替扎尼定 30mg/kg、雌性大鼠 10mg/kg 时，生育力下降，母体出现镇静、体重减轻和运动失调等症状。大鼠给予替扎尼定 3mg/kg、家兔 30mg/kg（以  $mg/m^2$  计算，分别相当于人最大推荐量的 1 倍和 16 倍），未见致畸作用。给予 1~8 倍于人最大推荐剂量的替扎尼定可延长大鼠的妊娠期，导致围产期幼鼠丢失增加、发育迟缓。家兔给予替扎尼定 1mg/kg 及更高剂量下，胚胎着床后丢失增加。

##### 致癌性：

小鼠经口给予替扎尼定剂量达 16mg/kg，连续 78 周，大鼠经口给予替扎尼定剂量达 9mg/kg，连续 104 周（按  $mg/m^2$  计算，分别相当于人最大推荐量的 2 倍和 2.5 倍），肿瘤发生率均未见显著增加。

#### **【药代动力学】**

盐酸替扎尼定口服吸收良好，其绝对口服生物利用度为 40%（变异系数 CV=24%）。口服后达峰浓度的时间为 1.5h（CV=40%）；食物可使口服该药后的血药浓度峰值（ $C_{max}$ ）增加近 1/3，使达峰时间缩短近 40min，但是并不影响胃肠道对该药的总吸收。盐酸替扎尼定在体内分布广泛，健康志愿者静脉给药达稳态时的分布容积（Vd）为 2.4L/kg（CV=21%）。该药与血浆蛋白结合率约为 30%，且在治疗剂量范围内无明显浓度依赖性。肝脏对该药的首过消除作用较大，给药后约 95% 的药物经肝脏代谢，代谢产物无明显活性。盐酸替扎尼定血浆消除半衰期（ $T_{1/2}$ ）约为 2.5h（CV=33%），其代谢产物的  $T_{1/2}$  为 20~40h。约 20% 的盐酸替扎尼定

经肠道排出，60%以上的药物经肾脏排泄，其中原形排泄物仅为 3%，肾功能不良明显影响该药的排泄；当肌酐清除率小于 1.5L/h 时，肾脏对该药的排泄速度降低 50%以上，使该药的血浆消除半衰期平均延长达 13.6h。

在药物代谢动力学研究中，替扎尼定与氟伏沙明同时使用时，替扎尼定的血药浓度明显提高，替扎尼定低血压和镇静副作用得到加强。替扎尼定和氟伏沙明不应同时使用。

在药物代谢动力学研究中，替扎尼定与环丙沙星同时使用时，替扎尼定的血药浓度显著提高，替扎尼定低血压和镇静副作用得到加强。替扎尼定和环丙沙星不应同时使用。

【贮藏】密封保存。

【包装】药用铝箔、聚氯乙烯固体药用硬片包装。

1mg：12 片/板，每盒 2 板。12 片/板，每盒 3 板。12 片/板，每盒 4 板。12 片/板，每盒 5 板。

【有效期】36 个月

【执行标准】YBH16302021、《中华人民共和国药典》2020 年版第一增补本

【批准文号】国药准字 H20060644

【药品上市许可持有人】

名称：四川科瑞德制药股份有限公司

注册地址：四川省泸州国家高新区医药产业园

【生产企业】

企业名称：四川科瑞德制药股份有限公司

生产地址：四川省泸州国家高新区医药产业园曲河西路 8 号

邮政编码：646100

电话号码：0830-8172266

传真号码：0830-8170118

网 址：<https://www.creditpharma.com>