

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МІОРИКС®
(MYORIX®)**

Склад:

діюча речовина: cyclobenzaprine hydrochloride;
1 капсула містить 15 мг або 30 мг циклобензаприну гідрохлориду;
допоміжні речовини: цукор сферичний, opadry clear YS-1-7006, етилцелюлоза, діетилфталат;
оболонка капсул по 15 мг: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин, чорнило блакитне TekPrint™ SB-6018;
оболонка капсул по 30 мг: ФДС блакитний 2, ФДС блакитний 1, ФДС червоний 40, ФДС жовтий 6, титану діоксид (Е 171), желатин, чорнило біле Opacode® S-1-7085.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 15 мг: непрозорі, тверді желатинові капсули оранжево-коричневого кольору, з написом «1002-15» на корпусі та написом «EUR» на кришечці. Вміст капсул - сферичні гранули від білого до жовтого кольору;
капсули по 30 мг: непрозорі, тверді желатинові капсули на корпусі темно-синього кольору з написом «1002-30» та на кришечці червоного кольору з написом «EUR». Вміст капсул - сферичні гранули від білого до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти. Інші міорелаксанти центральної дії.
Код АТХ М03В Х08.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Циклобензаприн знімає спазм скелетних м'язів локального походження, не впливаючи на функцію м'язів. Не було виявлено ефективності циклобензаприну при м'язових спазмах, що виникли внаслідок захворювання центральної нервової системи (ЦНС). На моделях тварин циклобензаприн зменшує або усуває гіперактивність скелетних м'язів. Згідно з доклінічними дослідженнями циклобензаприн не впливає на нервово-м'язовий синапс або безпосередньо на скелетні м'язи. Такі дослідження показують, що циклобензаприн діє на центральну нервову систему переважно на рівні стовбура головного мозку, а не на рівні спинного мозку, хоча додатковий вплив на останній може сприяти загальній здатності циклобензаприну викликати релаксацію скелетних м'язів. Досвід показує, що результатом дії циклобензаприну є зменшення тонізуючої соматичної моторної активності внаслідок впливу як на гамма- (γ), так і на альфа- (α) мотонейрони. Фармакологічні доклінічні дослідження продемонстрували схожість між ефектами циклобензаприну й структурно споріднених трициклічних антидепресантів, в тому числі антагонізм до резерпіну, потенціювання дії норадреналіну, сильні, периферійні та центральні антихолінергічні ефекти, а також седативний ефект. Циклобензаприн спричиняє збільшення (від слабкого до помірного ступеня) частоти серцевих скорочень у тварин.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після застосування однієї дози лікарського засобу Міорікс® 15 мг або 30 мг у здорових добровольців (n = 15) показники C_{max}, AUC_{0-168h}, AUC_∞, збільшувалися приблизно пропорційно дозі від 15 до 30 мг. Час досягнення максимальної концентрації циклобензаприну в плазмі крові (T_{max}) становить 7 – 8 годин для обох дозувань препарату. Дослідження впливу прийому їжі, проведене за участю здорових добровольців (n = 15) із застосуванням однієї дози препарату Міорікс® 30 мг, продемонструвало статистично значуще збільшення біодоступності препарату Міорікс® 30 мг при прийомі з їжею порівняно з прийомом натще. Відзначалося збільшення піка концентрації циклобензаприну в плазмі на 35 % (C_{max}) і збільшення експозиції (AUC_{0-168h}, AUC_∞) на 20 % у присутності їжі. Проте не було відзначено жодного впливу на показник T_{max} або на рівень залежності середньої концентрації циклобензаприну в плазмі крові від часу. Циклобензаприн уперше виявляється в плазмі крові через 1,5 години як при прийомі з їжею, так і натще.

У дослідженні із застосуванням декількох доз препарату Міорікс® 30 мг один раз на день протягом 7 днів у групі здорових добровольців (n = 35) спостерігалось 2,5-кратне стійке підвищення рівня циклобензаприну в плазмі крові.

Метаболізм та виведення. Циклобензаприн екстенсивно метаболізується та виводиться з організму нирками, насамперед у вигляді глюкуронідів. Цитохроми P450 3A4, 1A2 і меншою мірою 2D6 виступають посередниками у N-деметилуванні, одному з окислювальних шляхів метаболізму циклобензаприну. Період напіввиведення циклобензаприну становить 32 години (діапазон 8 - 37 годин, n = 18); плазмовий кліренс – 0,7 л/хв після застосування однієї дози препарату Міорікс®.

Особливості групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів віком понад 65 років АUC циклобензаприну в плазмі крові збільшувалась на 40 %, а період напіврозпаду циклобензаприну в плазмі крові подовжувався до 50 годин після прийому однієї дози препарату порівняно з пацієнтами віком від 18 до 45 років (32 години), хоча не було виявлено ніяких помітних відмінностей між показниками C_{max} та T_{max}. Фармакокінетичні властивості циклобензаприну після введення декількох доз препарату Міорікс® у пацієнтів літнього віку не оцінювались. **Пацієнти з печінковою недостатністю.** У фармакокінетичному дослідженні циклобензаприну негайного вивільнення у 16 осіб з печінковою недостатністю (15 - легкого, 1 - середнього ступеня за шкалою Чайлда - Пію) значення як АUC, так і C_{max} були приблизно в два рази вищими за значення, що спостерігалися в контрольній групі здорових добровольців. Фармакокінетика циклобензаприну у осіб з тяжкою печінковою недостатністю невідома.

Клінічні характеристики.

Показання. Усунення м'язового спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату, як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності та лікувальної фізкультури. Поліпшення проявляється усуненням м'язових спазмів та пов'язаних з ними ознак і симптомів, а саме: болю, підвищеної чутливості та обмеження руху.

Протипоказання.

- Реакції гіперчутливості до будь-якого компонента препарату, включаючи анафілактичні реакції, кропив'янку, набряк обличчя та/або язика, свербіж. У разі підозри на розвиток реакцій гіперчутливості застосування препарату Міорикс® слід припинити.
- Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) або протягом 14 днів після їх відміни. У пацієнтів, які отримували циклобензаприн (або структурно подібні трициклічні антидепресанти) одночасно з інгібіторами МАО, спостерігалися гіперпіретичні кризи, судоми і смерть.
- Під час фази відновлення після гострого інфаркту міокарда та за наявності порушень серцевого ритму та провідності, включаючи блокади, або застійної серцевої недостатності.
- Гіпертиреоз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Маючи структурну схожість з трициклічними антидепресантами, лікарський засіб Міорикс® може вступати у небезпечні для життя взаємодії з інгібіторами МАО (див. розділ «Протипоказання»), може посилювати дію алкоголю, барбітуратів та інших препаратів, що пригнічують ЦНС, може підвищувати ризик виникнення судомних нападів у пацієнтів, які застосовують трамадол, або може блокувати антигіпертензивну дію гуанетидину і аналогічних сполук.

У постмаркетинговий період застосування препарату повідомлялося про випадки серотонінового синдрому при комбінованому прийомі циклобензаприну з іншими препаратами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), трициклічні антидепресанти (ТЦА), трамадол, бупропіон, меперидин, верапаміл або інгібітори МАО.

Особливості застосування.

Обмеження застосування.

- Препарат Міорикс® слід застосовувати лише протягом короткого терміну (до 2 - 3 тижнів), оскільки достатніх доказів ефективності при застосуванні препарату протягом більш тривалого часу немає і тому що м'язовий спазм, асоційований з гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату, здебільшого нетривалий, а специфічна терапія протягом довшого періоду рідко є виправданою.
 - Не було виявлено ефективності застосування препарату Міорикс® для лікування м'язової спастичності, пов'язаної із захворюваннями головного чи спинного мозку або із дитячим церебральним паралічем.
- Серотоніновий синдром.* Розвиток потенційно небезпечного для життя серотонінового синдрому був зареєстрований при застосуванні циклобензаприну в комбінації з іншими препаратами, такими як СІЗЗС, СІЗЗСН, ТЦА, трамадол, бупропіон, меперидин, верапаміл або інгібітори МАО. Одночасне застосування препарату Міорикс® з інгібіторами МАО протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану (наприклад, сплутаність свідомості, агітацію, галюцинації), порушення з боку вегетативної нервової системи (такі як, підвищене потовиділення, тахікардія, лабільність артеріального тиску, гіпертермія), нервово-м'язові порушення (зокрема, тремор, атаксія, гіперрефлексія, клонус, ригідність м'язів) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нудоту, блювання, діарею). Якщо спостерігаються зазначені вище реакції, необхідно негайно припинити прийом препарату Міорикс® та будь-яких супутніх серотонінергічних агентів і розпочати симптоматичне лікування. Якщо одночасне лікування препаратом Міорикс® та іншими серотонінергічними препаратами клінічно виправдане, рекомендується ретельне спостереження за станом пацієнта, особливо на початку лікування або при збільшенні дози.

Ефекти, подібні тим, що виникають при застосуванні трициклічних антидепресантів. Циклобензаприн структурно подібний до трициклічних антидепресантів, наприклад, до амітриптіліну та іміпраміну. У разі застосування трициклічних антидепресантів повідомлялося про випадки виникнення аритмії, синусової тахікардії, збільшення часу проведення збудження в серці, що ведуть до розвитку інфаркту міокарда та інсульту (див. розділ «Протипоказання»). Препарат Міорикс® може посилювати дію алкоголю, барбітуратів та інших препаратів, що пригнічують ЦНС.

Деякі з більш серйозних реакцій з боку ЦНС, що відмічалися при застосуванні трициклічних антидепресантів, були відзначені в короткострокових дослідженнях при застосуванні циклобензаприну при інших показаннях, окрім м'язового спазму, пов'язаного з гострими порушеннями з боку опорно-рухового апарату, і здебільшого в дозах, дещо більших, ніж ті, що рекомендовані для усунення спазму скелетних м'язів. При виникненні клінічно значущих симптомів з боку ЦНС застосування препарату Міорикс® слід припинити.

Пацієнти літнього віку. Застосування препарату Міорикс® пацієнтам літнього віку не рекомендується через збільшення рівня циклобензаприну в плазмі крові на 40% і збільшення періоду напіввиведення з плазми на 56 % порівняно з відповідними показниками у пацієнтів молодшого віку.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Застосування препарату Міорикс® не рекомендується пацієнтам з легким, помірним або тяжким ступенем печінкової недостатності через підвищення в 2 рази рівня циклобензаприну в плазмі крові у пацієнтів з порушенням функцій печінки легкого ступеня порівняно з таким у здорових добровольців після застосування циклобензаприну у формі негайного вивільнення і через обмеження гнучкості дозування препарату.

Атропіноподібна дія. Через наявність атропіноподібної дії препарат Міорикс® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із затримкою сечовипускання в анамнезі, закритокутовою глаукомою, підвищеним внутрішньоочним тиском та пацієнтам, які приймають антихолінергічні препарати.

Залежність. Фармакологічна схожість трициклічних препаратів зумовлює виникнення певних симптомів відміни після застосування препарату Міорикс®, навіть якщо про них не повідомляється. Раптова відміна препарату після тривалого застосування може іноді викликати нудоту, головний біль та нездужання. Ці симптоми не свідчать про розвиток залежності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Наявні дані з повідомлень про випадки застосування циклобензаприну під час вагітності не визначають пов'язаного з застосуванням препарату ризику виникнення важких вроджених вад розвитку, викидня або несприятливих наслідків для матері або плоду. У щурів відмічалось зниження маси тіла щуренят та їх виживання при застосуванні ≥ 10 мг/кг/добу доз циклобензаприну (що відповідає приблизно у ≥ 3 рази збільшеній максимальній рекомендованій добовій дозі для людини (MRHD) 30 мг/добу) при пероральному застосуванні під час вагітності та лактації.

Приблизний ризик виникнення важких вроджених вад розвитку та викидня для зазначеної популяції невідомий. Всі вагітності мають фоновий ризик виникнення вроджених вад розвитку, викиднів або інших несприятливих наслідків.

Дані досліджень на тваринах

Повідомлень про побічні ембріофетальні ефекти після перорального прийому циклобензаприну мишами та кроликами під час органогенезу в дозах 20 мг/кг/добу (відповідно в 3 та 15 разів більше максимальної рекомендованої добової дози для людини (MRHD) в перерахуванні на мг/м²) не було. Токсичність для самки, що характеризувалася зниженням маси тіла, спостерігалась тільки у мишей при найвищій випробуваній дозі 20 мг/кг/добу.

Зменшення маси тіла та виживання щуренят було зареєстровано у пренатальному та постнатальному дослідженні, коли вагітних щурів протягом вагітності та лактації лікували циклобензаприном перорально у дозах 10 та 20 мг/кг/добу (відповідно в 3 та 6 разів більше максимальної рекомендованої добової дози для людини (MRHD) в перерахуванні на мг/м²). Токсичність для самки, що характеризувалася зниженням маси тіла, спостерігалась тільки при найвищій випробуваній дозі 20 мг/кг/добу.

Годування груддю

Даних щодо наявності циклобензаприну в молоці людини чи тварини, впливу на немовля під час грудного вигодовування або впливу на секрецію молока матір'ю - не має. Слід враховувати корисність грудного вигодовування для здоров'я та розвитку немовляти та клінічну потребу матері в циклобензаприні, а також потенційно можливі несприятливі події у дитини, яка годується груддю, що можуть розвинутиися від циклобензаприну або від основного стану матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. З обережністю застосовувати пацієнтам при керуванні автотранспортом або іншими механізмами поки не буде обґрунтовано, що лікування не має негативно впливу на можливість займатися такою діяльністю.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих – 15 мг (1 капсула препарату Міорикс® 15 мг) 1 раз на добу. Деякі пацієнти потребують збільшення дози до 30 мг 1 раз на добу (1 капсула препарату Міорикс® 30 мг або 2 капсули препарату Міорикс® 15 мг). Препарат приймають щодня приблизно в один і той самий час.

Застосування препарату Міорикс® більше 2-3 тижнів не рекомендується.

Пацієнти літнього віку (65 років і старші). Клінічних досліджень застосування препарату Міорикс® цій категорії пацієнтів недостатньо. Застосування препарату Міорикс® у пацієнтів літнього віку не рекомендується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Застосування препарату Міорикс® не рекомендується пацієнтам з легким, помірним або тяжким ступенем печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей відсутні, тому Міорикс® не рекомендується застосовувати в педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми.

У рідких випадках від передозування може наступити смерть. Прийом одночасно декількох препаратів (включаючи алкоголь) є поширеним явищем при навмисному передозуванні циклобензаприном.

Оскільки підходи до лікування передозування є складними та можуть змінюватись, рекомендовано лікарю проконсультуватись з токсикологом для отримання актуальної інформації з терапії.

Ознаки та симптоми токсичності можуть швидко розвиватись після передозування циклобензаприну; отже, необхідно якомога швидше госпіталізувати пацієнта для спостереження у медичному закладі.

Найбільш поширеними симптомами передозування циклобензаприном є сонливість і тахікардія. До менш частих проявів належать тремор, збудження, кома, атаксія, артеріальна гіпертензія, невідкрите мовлення, сплутаність свідомості, запаморочення, нудота, блювання та галюцинації. До рідкісних, але потенційно критичних проявів передозування належать: зупинка серця, біль у грудях, серцева аритмія, тяжка артеріальна гіпотензія, судоми і зловисний нейролептичний синдром. Порушення на ЕКГ, особливо зміни висоти або ширини комплексу QRS, є клінічно значущими показниками передозування циклобензаприном. Інші потенційні наслідки передозування включають будь-які з ознак, зазначених у розділі «Побічні реакції».

При навмисному передозуванні циклобензаприном частим є його застосування в поєднанні з декількома лікарськими засобами, а також з алкоголем. Після передозування циклобензаприном симптоми отруєння можуть розвиватись швидко, тому якомога швидше потрібний моніторинг стану пацієнта в умовах стаціонару.

Передозування лікарського засобу Міорикс® рідко може призводити до летального наслідку.

Лікування.

Загальне. Для попередження виникнення рідкісних, проте потенційно критичних проявів, описаних вище, необхідно зробити ЕКГ і негайно розпочати моніторинг серцевої діяльності. Потрібно також захистити дихальні шляхи пацієнта, забезпечити внутрішньовенний доступ та розпочати деконтамінацію шлунка. Також необхідне спостереження для виявлення ознак пригнічення ЦНС або дихання, гіпотонії, серцевої аритмії та/або блокування серцевої провідності, судом. Якщо в будь-який час протягом цього періоду виникнуть ознаки отруєння, буде потрібне розширене спостереження. Моніторинг рівня препарату у крові не повинен впливати на ведення пацієнта. Діаліз, імовірно, неефективний через низьку концентрацію препарату в плазмі крові.

Деконтамінація шлунково-кишкового тракту. Усім пацієнтам, у яких підозрюється передозування препаратом Міорикс®, необхідно проводити деконтамінацію шлунково-кишкового тракту. Вона повинна включати промивання шлунка великими об'ємами рідини з подальшим застосуванням активованого вугілля. Якщо свідомість затьмарена, потрібно забезпечити проходність дихальних шляхів до промивання шлунка, викликання блювання протипоказане.

Серцево-судинна система. Максимальна тривалість QRS у стандартних відведеннях 0,10 секунди може бути найкращим індикатором тяжкості передозування.

Підлужування сироватки крові до рівня pH 7,45 – 7,55 шляхом внутрішньовенного введення бікарбонату натрію і гіпервентиляції (у разі потреби) потрібно проводити у пацієнтів з аритмією та/або розширенням комплексу QRS. Рівень pH > 7,60 або pCO₂ < 20 мм рт. ст. є небажаним. Аритмії, що не реагують на терапію бікарбонатом натрію/гіпервентиляцією, можуть відповідати на лікування лідокаїном, бретиліумом або фенітоїном. Антиаритмічні препарати класу 1A і 1C (наприклад, хінідин, дизопірамід та прокаїнамід) зазвичай протипоказані.

ЦНС. Пацієнтам з депресією ЦНС рекомендується рання інтубація через можливість різкого погіршення стану. Судоми потрібно контролювати за допомогою бензодіазепінів або у разі неефективності останніх за допомогою інших протисудомних препаратів (наприклад, фенобарбіталу, фенітоїну). Фізостигмін не рекомендований, за винятком лікування симптомів, які загрожують життю та є несприятливими до інших методів лікування, і лише за умови стаціонарного лікування.

Психіатричне спостереження. Оскільки передозування часто є навмисним, на етапі відновлення пацієнти можуть повторювати спроби самогубства за допомогою інших засобів. Для таких пацієнтів може бути доцільною консультація психіатра.

Лікування передозування у дітей. Принципи ведення передозування у дітей та дорослих схожі. Лікарю рекомендовано звернутися до токсиколога для спеціалізованого педіатричного лікування.

Побічні реакції.

Наступні побічні реакції були зареєстровані у клінічних дослідженнях або постреєстраційному застосуванні препарату, циклобензаприну негайної дії або трициклічних препаратів. Інформація щодо деяких реакцій повідомлялася добровільно з невизначених розмірів популяції, тому не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок впливу лікарського засобу.

У програмі постреєстраційного спостереження циклобензаприну негайного вивільнення найчастішими побічними реакціями є: сонливість, сухість у роті і запаморочення, а побічними реакціями, що виникали в 1 - 3 % пацієнтів, є: втомлюваність/втома, астения, нудота, запор, диспепсія, неприємний смак, помутніння зору, головний біль, нервозність і сплутаність свідомості.

Нижче представлені побічні реакції, що були зафіксовані під час постмаркетингового застосування циклобензаприну пролонгованої дії або циклобензаприну негайного вивільнення, у клінічних дослідженнях циклобензаприну негайного вивільнення

(з частотою < 1 %) або під час постмаркетингового застосування інших трициклічних препаратів:

Загальні розлади: непритомність, нездужання, біль у грудях, набряк.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, аритмія, вазодилатація, серцебиття, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, блокада серцевої провідності, інсульт.

З боку травної системи: блювання, анорексія, діарея, біль у животі, гастрит, спрага, метеоризм, набряк язика, порушення функцій печінки і рідкісні випадки гепатиту, жовтяниці та холестаза, паралітична кишкова непрохідність, зміна кольору язика, стоматит, набряк привушної слинної залози.

З боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (АДГ).

З боку крові та лімфатичної системи: пурпура, прискорення функцій кісткового мозку, лейкопенія, еозинфілія, тромбоцитопенія.

Реакції гіперчутливості: анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, свербіж, набряк обличчя, кропив'янка, висипання.

Метаболічні, аліментарні та імунні розлади: підвищення або зниження рівня цукру в крові, збільшення або втрата маси тіла.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: місцева слабкість м'язів, міалгія.

З боку нервової системи та психіки: судомні напади, атаксія, вертиго, дизартрія, тремор, артеріальна гіпертензія, судоми, посмикування м'язів, дезорієнтація, безсоння, притишений настрій, незвичайні відчуття, тривожність, ажитація, психоз, аномальні думки та сновидіння, галюцинації, збудженість, парестезія, диплопія, серотоніновий синдром, зловісний нейролептичний синдром, зниження або підвищення лібідо, порушення ходи, марення, агресивна поведінка, параноя, периферична нейропатія, параліч Белла, зміни на електроенцефалографії (ЕЕГ), екстрапірамідні симптоми.

З боку дихальної системи: задишка.

З боку шкіри та підшкірних тканин: пітливість, фотосенсибілізація, алопеція.

З боку органів чуття: агевзія, шум у вухах.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: підвищення та/або зменшення частоти сечовипускання, порушення сечовипускання, дилатація сечовивідних шляхів, імпотенція, набряк яєчок, гінекомастія, збільшення грудей, галакторея.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 14 капсул у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Асіно Естонія ОУ, Естонія/ Acino Estonia OU, Estonia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Джаама тн 55В, Пилва лінн, Пилва Валд, Пилва мааконд, 63308, Естонія/ Jaama tn 55B, Polva linn, Polva Vald, Polva maakond, 63308, Estonia.