

## **Состав**

*действующее вещество:* cyclobenzaprine hydrochloride;

1 капсула содержит 15 мг циклобензаприна гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:* сахар сферический, Opadry clear YS-1-7006, этилцеллюлоза, диэтилфталат;

*оболочка капсул по 15 мг:* железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E 171), желатин, чернила голубое TekPrint™ SB-6018.

## **Лекарственная форма**

Капсулы пролонгированного действия твердые.

*Основные физико-химические свойства:* непрозрачные, твердые желатиновые капсулы оранжево-коричневого цвета, с надписью «1002-15» на корпусе и надписью «EUR» на крышечке. Содержимое капсул - сферические гранулы от белого до желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Миорелаксанты. Другие миорелаксанты центрального действия.

Код АТХ M03B X08.

## **Фармакодинамика**

Циклобензаприн снимает спазм скелетных мышц локального происхождения, не влияя на функцию мышц. Не было выявлено эффективности циклобензаприна при мышечных спазмах, возникших вследствие заболевания центральной нервной системы (ЦНС). На моделях животных циклобензаприн уменьшает или устраняет гиперактивность скелетных мышц. Согласно доклиническими исследованиями циклобензаприн не влияет на нервно-мышечный синапс или непосредственно на скелетные мышцы. Такие исследования показывают, что циклобензаприн действует на центральную нервную систему преимущественно на уровне ствола головного мозга, а не на уровне спинного мозга, хотя дополнительное влияние на последней может способствовать общей способности циклобензаприну вызвать релаксацию скелетных мышц. Опыт показывает, что результатом действия циклобензаприна является уменьшение тонизирующей соматической двигательной активности вследствие влияния как на гамма ( $\gamma$ ), так

и на альфа ( $\alpha$ ) мотонейроны. Фармакологические доклинические исследования продемонстрировали сходство между эффектами циклобензаприну и структурно родственных трициклических антидепрессантов, в том числе антагонизм к резерпина, потенцирование действия норадреналина, сильные периферийные и центральные антихолинергические эффекты, а также седативный эффект. Циклобензаприн приводит к увеличению (от слабого до умеренного степени) частоты сердечных сокращений у животных.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция.* После применения одной дозы лекарственного средства Миорикс® 15 мг или 30 мг у здоровых добровольцев ( $n = 15$ ) показатели  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-168h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  увеличивались примерно пропорционально дозе от 15 до 30 мг. Время достижения максимальной концентрации циклобензаприн в плазме крови ( $T_{max}$ ) составляет 7 - 8 часов для обеих дозировок препарата.

Исследование влияния приема пищи, проведенное с участием здоровых добровольцев ( $n = 15$ ) с применением одной дозы препарата Миорикс® 30 мг, продемонстрировало статистически значимое увеличение биодоступности препарата Миорикс® 30 мг при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак. Отмечалось увеличение пика концентрации циклобензаприн в плазме на 35% ( $C_{max}$ ) и увеличение экспозиции ( $AUC_{0-168h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) на 20% в присутствии пищи. Однако не было отмечено никакого влияния на показатель  $T_{max}$  или на уровень зависимости средней концентрации циклобензаприн в плазме крови от времени. Циклобензаприн впервые обнаруживается в плазме крови через 1,5 часа как при приеме с пищей, так и натощак.

В исследовании с применением нескольких доз препарата Миорикс® 30 мг один раз в день в течение 7 дней в группе здоровых добровольцев ( $n = 35$ ) наблюдалось 2,5-кратный устойчивое повышение уровня циклобензаприн в плазме крови.

*Метаболизм и выведение.* Циклобензаприн экстенсивно метаболизируется и выводится из организма почками, прежде всего в виде глюкуронидов. Цитохромы P450 3A4, 1A2 и в меньшей степени 2D6 выступают посредниками в N-деметилирования, одном из окислительных путей метаболизма циклобензаприн. Период полувыведения циклобензаприн составляет 32 часа (диапазон 8 - 37 часов,  $n = 18$ ); клиренс - 0,7 л/мин после применения одной дозы препарата Миорикс®.

*Особые группы пациентов.*

*Пациенты пожилого возраста.* У пациентов старше 65 лет AUC циклобензаприна в плазме крови увеличивалась на 40%, а период полураспада циклобензаприну в плазме крови продлевался до 50 часов после приема одной дозы препарата по сравнению с пациентами в возрасте от 18 до 45 лет (32 часа), хотя не было обнаружено никаких заметных различий между показателями  $C_{max}$  и  $T_{max}$ . Фармакокинетические свойства циклобензаприну после введения нескольких доз препарата Миорикс® у пациентов пожилого возраста не оценивались.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* В фармакокинетическом исследовании циклобензаприна немедленного высвобождения в 16 человек с печеночной недостаточностью (15 - легкой, 1 - средней степени по шкале Чайлд - Пью) значение как AUC, так и  $C_{max}$  были примерно в два раза выше значения, наблюдавшиеся в контрольной группе здоровых добровольцев. Фармакокинетика циклобензаприну у лиц с тяжелой печеночной недостаточностью неизвестна.

## **Показания**

Устранение мышечного спазма, сопровождающегося острыми болевыми ощущениями со стороны опорно-двигательного аппарата, в дополнение к режиму ограниченной физической активности и лечебной физкультуры. Улучшение проявляется устранением мышечных спазмов и связанных с ними признаков и симптомов, а именно: боли, повышенной чувствительности и ограничения движения.

## **Противопоказания**

- Реакции гиперчувствительности к компонентам препарата, включая анафилактические реакции, крапивница, отек лица и/или языка, зуд. В случае подозрения на развитие реакций гиперчувствительности применение препарата Миорикс® следует прекратить.
- Одновременное применение с ингибиторами МАО (МАО) или в течение 14 дней после их отмены. У пациентов, получавших циклобензаприн (или структурно подобные трициклические антидепрессанты) одновременно с ингибиторами МАО, наблюдался гиперпиретический кризис, судороги и смерть.
- Во время фазы восстановления после острого инфаркта миокарда и при наличии нарушений сердечного ритма и проводимости, включая блокады, или застойной сердечной недостаточности.
- Гипертиреоз.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Имея структурное сходство с трициклическими антидепрессантами, лекарственное средство Миорикс® может вступать в опасные для жизни взаимодействия с ингибиторами МАО (см. раздел «Противопоказания»), может усиливать действие алкоголя, барбитуратов и других препаратов, угнетающих ЦНС, может повышать риск возникновения судорожных припадков у пациентов, принимающих трамадол, или может блокировать антигипертензивное действие гуанетидина и аналогичных соединений.

В постмаркетинговый период применения препарата сообщалось о случаях серотонинового синдрома при комбинированном приеме циклобензаприна с другими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИЗЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА), трамадол, бупропион, меперидин, верапамил или ингибиторы МАО.

## **Особенности применения**

*Ограничение применения.*

- Препарат Миорикс® следует применять только в течение короткого срока (до 2 - 3 недель), поскольку достаточных доказательств эффективности при применении препарата в течение более длительного времени нет и поэтому мышечный спазм, ассоциированный с острыми болевыми ощущениями со стороны опорно-двигательного аппарата, в основном непродолжительное, а специфическая терапия в течение длительного периода редко оправдана.
- Не было выявлено эффективности применения препарата Миорикс® для лечения мышечной спастичности, связанной с заболеваниями головного или спинного мозга или с детским церебральным параличом.

*Серотониновый синдром.* Развитие потенциально опасного для жизни серотонинового синдрома было зарегистрировано при применении циклобензаприна в комбинации с другими препаратами, такими как СИОЗС, СИЗЗСН, ТЦА, трамадол, бупропион, меперидин, верапамил или ингибиторы МАО. Одновременное применение препарата Миорикс® с ингибиторами МАО противопоказано (см. «Противопоказания»). Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния (например, спутанность сознания, агитации, галлюцинации), нарушения со стороны вегетативной нервной системы (такие как, повышенное потоотделение,

тахикардия, лабильность артериального давления, гипертермию), нервно-мышечные нарушения (в частности, тремор, атаксию, гиперрефлексию, клонус, ригидность мышц) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошноту, рвоту, диарею). Если наблюдаются указанные выше реакции, необходимо немедленно прекратить прием препарата Миорикс® и любых сопутствующих серотонинергических агентов и начать симптоматическое лечение. Если одновременное лечение препаратом Миорикс® и другими серотонинергическими препаратами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

Эффекты, подобные тем, что возникают при применении трициклических антидепрессантов. Циклобензаприн структурно подобен трициклическим антидепрессантам, например, к амитриптилину и имипрамину. В случае применения трициклических антидепрессантов сообщалось о случаях возникновения аритмии, синусовой тахикардии, увеличение времени проведения возбуждения в сердце, ведущих к развитию инфаркта миокарда и инсульта (см. раздел «Противопоказания»). Препарат Миорикс® может усиливать действие алкоголя, барбитуратов и других препаратов, угнетающих ЦНС.

Некоторые из более серьезных реакций со стороны ЦНС, отмечались при применении трициклических антидепрессантов, были отмечены в краткосрочных исследованиях при применении циклобензаприна при других показаниях, кроме мышечного спазма, связанного с острыми нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата, и в основном в дозах, несколько больших, чем те, которые рекомендованы для устранения спазма скелетных мышц. При возникновении клинически значимых симптомов со стороны ЦНС применения препарата Миорикс® следует прекратить.

*Пациенты пожилого возраста.* Применение препарата Миорикс® пациентам пожилого возраста не рекомендуется из-за увеличения уровня циклобензаприна в плазме крови на 40% и увеличение периода полувыведения на 56% по сравнению с соответствующими показателями у пациентов младшего возраста.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Применение препарата Миорикс® не рекомендуется пациентам с легкой, умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности из-за повышения в 2 раза уровня циклобензаприна в плазме крови у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению с таким у здоровых добровольцев после применения циклобензаприна в форме немедленного высвобождения и из-за ограничений гибкости дозирования препарата.

*Атропиноподобное действие.* Из-за наличия атропиноподобного действия препарат Миорикс® следует применять с осторожностью пациентам с задержкой мочеиспускания в анамнезе, глаукома, повышенное внутриглазное давление и пациентам, принимающим антихолинергические препараты.

*Зависимость.* Фармакологическое сходство трициклических препаратов обуславливает возникновение определенных симптомов отмены после применения препарата Миорикс®, даже если о них не сообщается. Внезапная отмена препарата после длительного применения может иногда вызвать тошноту, головную боль и недомогание. Эти симптомы не свидетельствуют о развитии зависимости.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

С осторожностью применять пациентам при управлении автотранспортом или другими механизмами пока не будет обосновано, что лечение не влияет на возможность заниматься такой деятельностью.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Имеющиеся данные из сообщений о случаях применения циклобензаприна во время беременности определяют связанного с применением препарата риска возникновения тяжелых врожденных пороков развития, выкидыша или неблагоприятных последствий для матери или плода.

У крыс отмечалось снижение массы тела крысят и их выживаемость при применении  $\geq 10$  мг/кг/сут доз циклобензаприна (что соответствует примерно в  $\geq 3$  раза увеличенной максимальной рекомендованной суточной дозе для человека (MRHD) 30 мг/сут) при пероральном применении во время беременности и лактации.

Примерный риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития и выкидыша для указанной популяции неизвестен. Все беременности имеют фоновый риск возникновения врожденных пороков развития, выкидышей или других неблагоприятных последствий.

#### *Данные исследований на животных*

Сообщений о побочных эмбриофетальных эффектах после приема циклобензаприна мышами и кроликами во время органогенеза в дозах 20

мг/кг/сут (соответственно в 3 и 15 раз больше максимальной рекомендованной суточной дозы для человека (MRHD) в пересчете на мг/м<sup>2</sup>) не было. Токсичность для самки, которая характеризовалась снижением массы тела, наблюдалась только у мышей при высокой испытанной дозе 20 мг/кг/сут.

Уменьшение массы тела и выживания крысят было зарегистрировано в пренатальном и постнатальном исследовании, когда беременных щуриц в течение беременности и лактации лечили циклобензаприном перорально в дозах 10 и 20 мг/кг/сут (соответственно в 3 и 6 раз больше максимальной рекомендованной суточной дозы для человека (MRHD) в пересчете на мг/м<sup>2</sup>). Токсичность для самки, которая характеризовалась снижением массы тела, наблюдалась только при высокой испытанной дозе 20 мг/кг/сут.

### *Кормление грудью*

Данных о наличии циклобензаприна в молоке человека или животного, влияния на младенца во время грудного вскармливания или влияния на секрецию молока матерью - нет. Следует учитывать полезность грудного вскармливания для здоровья и развития ребенка и клиническую потребность матери в циклобензаприне, а также потенциально возможные неблагоприятные события в ребенка, кормится грудью, которые могут развиваться от циклобензаприна или от основного состояния матери.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза - 15 мг (1 капсула препарата Миорикс® 15 мг) 1 раз в сутки. Некоторые пациенты нуждаются в увеличении дозы до 30 мг 1 раз в сутки (1 капсула препарата Миорикс® 30 мг или 2 капсулы препарата Миорикс® 15 мг).

Препарат принимают ежедневно примерно в одно и то же время.

Применение препарата Миорикс® более 2-3 недель не рекомендуется.

*Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше).* Клинических исследований применения препарата Миорикс® этой категории пациентов недостаточно. Применение препарата Миорикс® у пациентов пожилого возраста не рекомендуется.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Применение препарата Миорикс® не рекомендуется пациентам с легкой, умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей отсутствуют, поэтому Миорикс® не рекомендуется применять в педиатрической практике.

## **Передозировка**

### *Симптомы.*

В редких случаях от передозировки может наступить смерть. Прием одновременно нескольких препаратов (включая алкоголь) является распространенным явлением при умышленном передозировке циклобензаприном.

Поскольку подходы к лечению передозировки являются сложными и могут меняться, рекомендуется врачу проконсультироваться с токсикологом для получения актуальной информации по терапии.

Признаки и симптомы токсичности могут быстро развиваться после передозировки циклобензаприна; следовательно, необходимо как можно быстрее госпитализировать пациента для наблюдения в медицинском учреждении.

Наиболее распространенными симптомами передозировки циклобензаприном является сонливость и тахикардия. К менее частым проявлениям относятся тремор, возбуждение, кома, атаксия, артериальная гипертензия, смутная речь, спутанность сознания, головокружение, тошнота, рвота и галлюцинации. К редким, но потенциально критическим проявлениям передозировки относятся: остановка сердца, боль в груди, аритмия, тяжелая артериальная гипотензия, судороги и злокачественный нейролептический синдром. Нарушения на ЭКГ, особенно изменения высоты или ширины комплекса QRS, являются клинически значимыми показателями передозировки циклобензаприном. Другие потенциальные последствия передозировки включают любые из признаков, указанных в разделе «Побочные реакции».

При умышленной передозировке циклобензаприном частым является его применение в сочетании с несколькими лекарственными средствами, а также с алкоголем. После передозировки циклобензаприном симптомы отравления могут развиваться быстро, поэтому как можно скорее нужен мониторинг состояния пациента в условиях стационара. Передозировка лекарственного средства Миорикс® редко может приводить к летальному исходу.

### *Лечение.*

*Общее.* Для предупреждения возникновения редких, но потенциально критических проявлений, описанных выше, необходимо сделать ЭКГ и

немедленно начать мониторинг сердечной деятельности. Нужно также защитить дыхательные пути пациента, обеспечить внутривенный доступ и начать деконтаминацию желудка. Также необходимо наблюдение для выявления признаков угнетения ЦНС или дыхания, гипотонии, сердечной аритмии и/или блокировки сердечной проводимости, судорг. Если в любое время в течение этого периода возникнут признаки отравления, потребуется расширенное наблюдения. Мониторинг уровня препарата в крови не должен влиять на ведение пациента. Диализ, вероятно, неэффективен из-за низкой концентрации препарата в плазме крови.

*Деконтаминация желудочно-кишечного тракта.* Всем пациентам, у которых подозревается передозировка препаратом Миорикс®, необходимо проводить деконтаминацию желудочно-кишечного тракта. Она должна включать промывание желудка большими объемами жидкости с последующим применением активированного угля. Если сознание омрачено, нужно обеспечить проходимость дыхательных путей к промыванию желудка, вызывание рвоты противопоказано.

*Сердечно-сосудистая система.* Максимальная продолжительность QRS в стандартных отведениях 0,10 секунды может быть лучшим индикатором тяжести передозировки. Подщелачивание сыворотки крови до уровня pH 7,45 - 7,55 путем введения бикарбоната натрия и гипервентиляции (в случае необходимости) нужно проводить у пациентов с аритмией и/или расширением комплекса QRS. Уровень pH > 7,60 или pCO<sub>2</sub> < 20 мм рт. ст. нежелательно. Аритмии, не реагируют на терапию бикарбонатом натрия/гипервентиляцию, могут отвечать на лечение лидокаином, бретилиум или фенитоином. Антиаритмические препараты класса 1А и 1С (например, хинидин, дизопирамид и прокаинамид) обычно противопоказаны.

*ЦНС.* Пациентам с депрессией ЦНС рекомендуется ранняя интубация из-за возможности резкого ухудшения состояния. Судороги нужно контролировать с помощью бензодиазепинов или в случае неэффективности последних с помощью других противосудорожных препаратов (например, фенобарбитала, фенитоина). Физостигмин не рекомендуется, за исключением лечения симптомов, угрожающих жизни и является невосприимчивыми к другим методам лечения, и только при условии стационарного лечения.

*Психиатрическое наблюдение.* Поскольку передозировки часто является преднамеренным, на этапе восстановления пациенты могут повторять попытки самоубийства с помощью других средств. Для таких пациентов может быть целесообразной консультация психиатра.

*Лечение передозировки у детей.* Принципы ведения передозировки у детей и взрослых похожи. Доктору рекомендовано обратиться в токсикологию для специализированного педиатрического лечения.

## **Побочные реакции**

Следующие побочные реакции были зарегистрированы в клинических исследованиях или пострегистрационных применении препарата, циклобензаприну немедленного действия или трициклических препаратов. Информация о некоторых реакциях сообщалась добровольно с неопределенных размеров популяции, поэтому не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь влияния лекарственного средства.

В программе пострегистрационных наблюдения циклобензаприну немедленного высвобождения частыми побочными реакциями являются: сонливость, сухость во рту и головокружение, а побочными реакциями, которые возникали в 1 - 3% пациентов, являются: утомляемость/усталость, астения, тошнота, запор, диспепсия, неприятный вкус, помутнение зрения, головная боль, нервозность и спутанность сознания.

Ниже представлены побочные реакции, которые были зафиксированы во время постмаркетингового применения циклобензаприну пролонгированного действия или циклобензаприну немедленного высвобождения, в клинических исследованиях циклобензаприну немедленного высвобождения (с частотой <1%) или во время постмаркетингового применения других трициклических препаратов:

*Общие расстройства:* обморок, недомогание, боль в груди, отек.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, аритмия, вазодилатация, сердцебиение, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, блокада сердечной проводимости, инсульт.

*Со стороны пищеварительной системы:* рвота, анорексия, диарея, боль в животе, гастрит, жажда, метеоризм, отек языка, нарушение функций печени и редкие случаи гепатита, желтуха и холестаза, паралитическая кишечная непроходимость, изменение цвета языка, стоматит, отек околоушной слюнной железы .

*Со стороны эндокринной системы:* синдром неадекватной секреции АДГ (АДГ).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* пурпура, угнетение функций костного мозга, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения.

*Реакции гиперчувствительности:* анафилактический шок, ангионевротический отек, зуд, отек лица, крапивница, сыпь.

*Метаболические, алиментарные и иммунные расстройства:* повышение или снижение уровня сахара в крови, увеличение или потеря массы тела.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* местная слабость мышц, миалгия.

*Со стороны нервной системы и психики:* судорожные припадки, атаксия, вертиго, дизартрия, тремор, артериальная гипертензия, судороги, подергивания мышц, дезориентация, бессонница, подавленное настроение, необычные ощущения, тревожность, возбуждение, психоз, аномальные мысли и сновидения, галлюцинации, возбуждение, парестезии, диплопия, серотониновый синдром, злокачественный нейролептический синдром, снижение или повышение либидо, нарушение походки, бред, агрессивное поведение, паранойя, периферическая нейропатия, паралич Белла, изменения на электроэнцефалографии (ЭЭГ), экстрапирамидные симптомы.

*Со стороны дыхательной системы:* одышка.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* потливость, фотосенсибилизация, алопеция.

*Со стороны органов чувств:* агевзия, шум в ушах.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* повышение и/или уменьшения частоты мочеиспускания, нарушение мочеиспускания, дилатация мочевыводящих путей, импотенция, отек яичек, гинекомастия, увеличение груди, галакторея.

## **Срок годности**

4 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте!

## **Упаковка**

По 14 капсул в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Такэда Фарма Сп. с о.о., Польша/Takeda Pharma Sp. z o.o., Poland.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Ловицкой Княжества, 12 99-420 Лишковице, Польша/12 Ksiestwa Lowickiego Str., 99-420 Lyszkowice, Poland.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).