

МІОРИКС®

циклобензаприн ER

Перший циклобензаприн
в Україні¹

Єдиний
міорелаксant
у формі
уповільненого
вивільнення¹

1
капсула
раз на добу²



Свобода рухів БЕЗ КОМПРОМІСІВ!*

Діюча речовина: cyclobenzaprine hydrochloride. **Склад:** 1 капсула містить 15 мг або 30 мг циклобензаприну гідрохлориду. **Лікарська форма:** капсули пролонгованої дії тверді. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти. Інші міорелаксанти центральної дії. **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; одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидаз або протягом 14 днів після їх відміни; під час фази відновлення після гострого інфаркту міокарда та за наявності порушень серцевого ритму та провідності, включаючи блокади, або застійної серцевої недостатності; гіпертиреоз. **Фармакологічні властивості:** циклобензаприн знімає спазм скелетних м'язів локального походження, не впливаючи на функцію м'язів. **Побічні реакції:** сухість у роті, запоморочення, втома, запор, нудота, диспепсія та сонливість. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Такеда Фарма Сп. з о.о., Польща. **Р. П. МОЗ України:** UA/14641/01/01, UA/14641/01/02 від 21.09.2015. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

* Без компромісів між ефективністю³, профілем безпеки⁴ і зручністю застосування². ER (extended release) — уповільнене вивільнення.
1. За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 13.09.2017, <http://www.drlez.com.ua/> 2. Інструкція для медичного застосування препарату Міорікс®. 3. See S. et al. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. Am Fam Physician. 2008;78(3): 365-370. 4. Malanga G.A. et al. (2009) Cyclobenzaprine ER for muscle spasm associated with low back and neck pain: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of identical design. Current Medical Research and Opinion, 25:5;1179-1196.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



M. Darwish, E.T. Hellriegel, США

Фармакокінетичний профіль циклобензаприну подовженого вивільнення

Циклобензаприн – релаксант скелетних м'язів (міорелаксант) із доведеною ефективністю в полегшенні м'язового спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату. Точний механізм дії препарату не відомий; вважається, що він діє центрально на стовбур головного мозку, зменшуючи тонічну соматичну рухову активність γ - та α -мотонейронів.

Циклобензаприн негайного вивільнення (ЦНВ) застосовують у дозі 5-10 мг 3 рази на добу. За такого режиму прийому побічні ефекти, зокрема сонливість або седація, можуть обмежувати користь цього препарату в клінічній практиці.

2007 року була впроваджена нова лікарська форма циклобензаприну – капсули з подовженим вивільненням. Технологія доставки забезпечує ранню системну експозицію, одночасно запобігаючи надмірно високій максимальній концентрації ($C_{\max}$) та підтримуючи ефективні плазмові рівні впродовж 24 год, що уможливує прийом 1 раз на добу.

Метою цієї роботи було описати фармакокінетичний профіль циклобензаприну подовженого вивільнення (ЦПВ) на підставі даних чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень.

Методи

Усі дослідження проводились у США відповідно до вимог Гельсінської декларації та стандартів Надлежащей клінічної практики. Пацієнтів рандомізували 1:1 в одну з двох груп терапії. У трьох дослідженнях вивчали одноразову дозу препарату (30 мг уранці); в четвертому дослідженні ЦПВ 30 мг призначали ввечері протягом 7 днів.

У дослідженнях брали участь здорові чоловіки та жінки; в одне дослідження включали пацієнтів похилого віку. Критеріями виключення були участь у будь-якому іншому дослідженні протягом останніх 30 днів; вагітність або лактація; вживання наркотичних речовин або зловживання алкоголем в анамнезі; позитивні результати скринінгу на поверхневий антиген вірусу гепатиту В, антитіла до вірусу гепатиту С або

вірусу імунодефіциту людини. Крім досліджуваного препарату, прийом інших лікарських засобів, зокрема безрецептурних, не дозволявся.

У дослідженнях із одноразовим дозуванням оцінювали такі фармакокінетичні показники: $C_{\max}$ протягом усього періоду дослідження; час досягнення $C_{\max}$ ($t_{\max}$); $C_{\max}$ та $t_{\max}$ після першої дози 10 мг ЦНВ ($C_{\max 1}$ та $t_{\max 1}$); час досягнення 50% $C_{\max}$ ($t_{1/2}$); площа під кривою «концентрація-час» від 0 до 168 год після прийому (AUC₀₋₁₆₈); затримку абсорбції. Параметрами, які визначали лише в дослідженні з багатьма прийомами препарату, були: $C_{\max}$ та $t_{\max}$ у рівноважному стані ($C_{\max SS}$ і $t_{\max SS}$); $C_{\min}$ та $t_{\min}$ у рівноважному стані ($C_{\min SS}$ та $t_{\min SS}$); середня концентрація циклобензаприну в рівноважному стані ($C_{\text{ср.}}$ SS); співвідношення акумуляції циклобензаприну в рівноважному стані.

Протягом скринінгового періоду в кожного пацієнта визначали медичний анамнез. Перед рандомізацією та наприкінці спостереження проводили фізикальний огляд, клінічні лабораторні тести та електрокардіографію у 12 відведеннях, отримували зразки крові та сечі. Життєві функції, зокрема артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, оцінювали перед рандомізацією, безпосередньо до та після прийому препарату, а також протягом кожного міждозового періоду. Небажані події (НП) документували впродовж дослідження та протягом 3 тиж після прийому останньої дози препарату.

Результати

Загалом у чотирьох дослідженнях узяли участь 104 пацієнти. Жінок було 62%, вік коливався від 18 до 72 років.

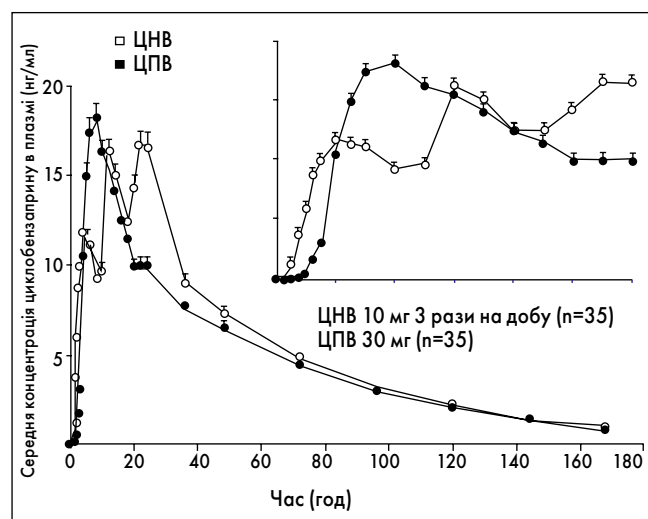


Рис. 1. Фармакокінетичний профіль ЦПВ після одноразового прийому. Середні концентрації циклобензаприну в плазмі протягом 24 та 168 год після прийому трьох доз ЦНВ 10 мг або однієї дози ЦПВ 30 мг

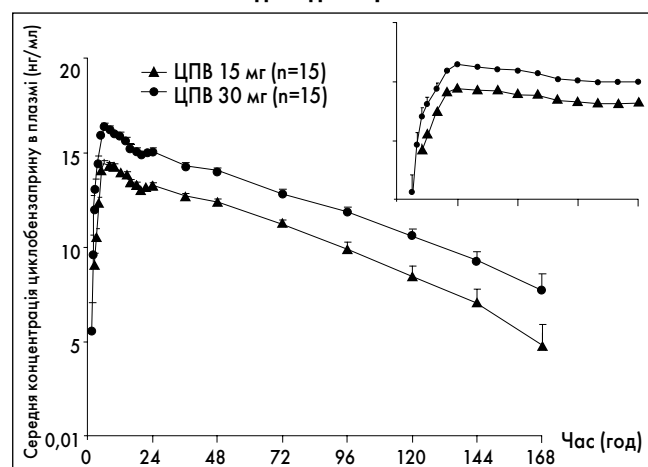


Рис. 2. Середні концентрації циклобензаприну в плазмі протягом 24 та 168 год після прийому ЦПВ 15 та 30 мг

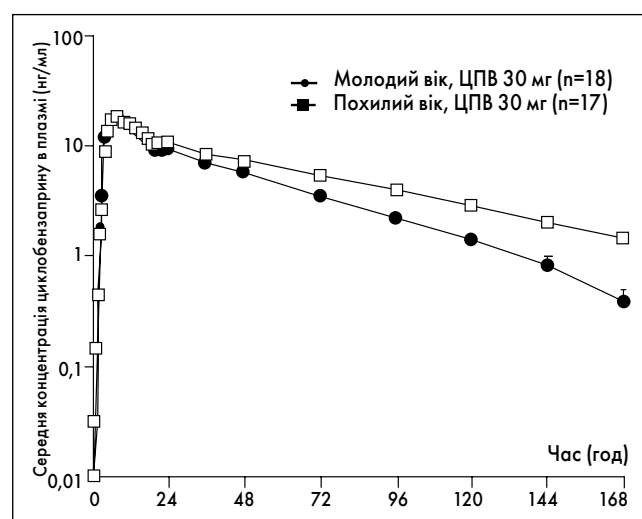


Рис. 3. Середні концентрації циклобензаприну в плазмі протягом 168 год після одноразового прийому ЦПВ 30 мг у здорових добровольців молодого та похилого віку

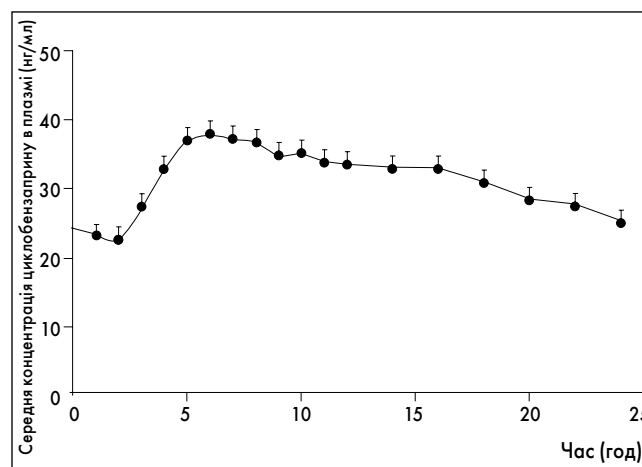


Рис. 4. Середня концентрація циклобензаприну в плазмі на 7-й день після щоденного прийому ЦПВ 30 мг 1 раз на добу

Середні плазмові концентрації циклобензаприну після одноразового прийому ЦПВ 30 мг або ЦНВ 10 мг представлені на рисунку 1. ЦПВ демонструє цільну, рівну криву без значних коливань упродовж 24 год, на відміну від профілю ЦНВ, у якому помітні три піки відповідно до дозування 3 рази на добу.

Фармакокінетичний профіль ЦПВ 30 мг характеризується фазою абсорбції з $t_{\max}$ 8 год порівняно з первинним піком ЦНВ 4 год. Утім, концентрації циклобензаприну через 4 год після прийому були подібними (ЦПВ – 10,6 нг/мл, ЦНВ – 11,8 нг/мл). Середній $C_{\max}$ ЦПВ 30 мг (19,2 нг/мл) також був подібним до такого ЦНВ (18,3 нг/мл) після третьої дози. Середні співвідношення найменших квадратів і 90% довірчих інтервалів (ДІ) AUC₀₋₁₆₈ (0,919; 90% ДІ 0,880-0,959) та $C_{\max}$ (1,042; 90% ДІ 0,984-1,104) перебували в межах попередньо визначеного діапазону 0,80-1,25, що свідчить про однакову системну експозицію циклобензаприну в обох лікарських формах.

Фармакокінетичні профілі після одноразового прийому ЦПВ 15 та 30 мг були подібними (рис. 2). Експозиція циклобензаприну для ЦПВ 30 мг була приблизно вдвічі більшою за таку для ЦПВ 15 мг, на що вказували показники AUC₀₋₁₆₈, AUC_{0-∞} та $C_{\max}$. Показник $t_{1/2}$ циклобензаприну був однаковим для обох доз.

Після одноразового прийому ЦПВ 30 мг системна експозиція циклобензаприну була вищою в пацієнтів віком 65-72 роки порівняно з пацієнтами віком 18-45 років. Зокрема, AUC₀₋₁₆₈ був на 32%, AUC_{0-∞} – на 40%, $t_{1/2}$ – на 51% вищим у старшій віковій групі (рис. 3).

Оцінювання впливу їжі на фармакокінетику циклобензаприну показало підвищення абсорбції у присутності їжі, про що свідчили вищі середні значення AUC₀₋₁₆₈, AUC_{0-∞} та $C_{\max}$. Однак присутність їжі не чинила значного ефекту на швидкість абсорбції препарату. Середній $t_{\max}$ становив 8 год у разі прийому на повний шлунок і 6 год при прийомі натще.

У разі щоденного прийому ЦПВ 30 мг 1 раз на добу рівноважний стан досягався на 7-й день, середній $t_{1/2}$ становив 35 год. Фармакокінетичний профіль циклобензаприну демонстрував рівну криву з єдиним піком плазмової концентрації впродовж 24-годинного міждозового інтервалу (рис. 4).

Одноразовий і багаторазовий прийом циклобензаприну добре переносився. Усі НП були легкими (78%) або помірними (22%). Найчастішими НП були сонливість, сухість у роті, головний біль і запаморочення. Серйозних НП або дострокового виходу з дослідження через НП не спостерігалось.

Висновки

Фармакокінетичний профіль ЦПВ був добре вивчений. Клініко-фармакологічні дослідження за участю 104 здорових добровольців надали інформацію стосовно концентрації циклобензаприну в плазмі після одноразового та багаторазового прийому, в дозах 15 і 30 мг, у пацієнтів молодого та похилого віку, у присутності та за відсутності їжі в шлунку. В еквівалентних дозах ЦПВ і ЦНВ забезпечують подібну системну експозицію циклобензаприну протягом 24 год; експозиція, що досягається в разі прийому ЦПВ 1 раз на добу з єдиним піком циклобензаприну протягом 24 год, є подібною до такої в разі прийому ЦНВ 3 рази на добу.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Darwish M., Hellriegel E.T. Pharmacokinetic profile of once-daily cyclobenzaprine extended-release. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2010 Nov; 6 (11): 1425-36.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**

Стаття друкується за підтримки ТОВ «Такеда Україна».

UA/MRX/1117/0025