

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENZARİS® 7,5 mg film kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Siklobenzaprın HCl 7,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 122,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, bir yüzü "7,5" baskılı, yuvarlak film kaplı tablet.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Akut ağrılı kas iskelet sistemi hastalıklarına bağlı kas spazmlarının kısa süreli tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen siklobenzaprın HCl dozu günde üç kez 5 mg'dır. Doz, bireysel hasta yanıtına dayanarak, günde üç kez ya 7,5 mg ya da 10 mg'a yükseltilebilir. Siklobenzaprın HCl'nin iki veya üç haftadan daha uzun süreyle kullanılması önerilmemektedir.

Uygulama şekli

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler aç veya tok karnına su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

Siklobenzaprın HCl ile yürütülen bir karaciğer yetmezliği olan hastaların dahil edildiği klinik çalışmada, EAA ve Cmaks için sağlıklı kontrol grubunda gözlenen değerlerin yaklaşık iki katı raporlanmıştır. Bu nedenle siklobenzaprın HCl, hafif dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda 5 mg ile tedaviye başlanmalı ve doz yukarıya doğru dikkatlice titre edilmelidir.



Ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki verinin yetersizliğinden dolayı, siklobenzaprin HCl'in orta dereceli ve ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Siklobenzaprin ve aspirin tek veya çoklu dozlarda eş zamanlı uygulandığında, her ikisinin de plazma değerlerinde veya biyoyararlanımında önemli bir etki not edilmemiştir. Siklobenzaprin ve naproksen veya diflunisalin eş zamanlı uygulamasında hiçbir beklenmeyen advers etki raporlanmamıştır. Fakat naproksen ile siklobenzaprinin kombinasyon tedavisi, tek başına naproksen tedavisine göre daha fazla yan etki (öncelikle sersemlik oluşumunda) ile ilişkili bulunmuştur. Siklobenzaprinin aspirin veya diğer analjeziklerin klinik etkilerini artırdığını veya analjeziklerin akut kas iskelet durumlarında siklobenzaprinin klinik etkilerini artırdığını gösteren hiçbir kontrollü çalışma yürütülmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Siklobenzaprin HCl'nin 15 yaş altı pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği ortaya konulmamıştır.

Geriatrik popülasyon

Siklobenzaprin plazma konsantrasyonu yaşlılarda artmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Yaşlılar halüsinasyonlar ve konfüzyon gibi istenmeyen santral sinir sistemi olayları, düşmeler veya diğer sekellerden kaynaklanan kardiyak olaylar, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri açısından daha fazla risk altında olabilirler. Bu nedenlerden dolayı siklobenzaprin yaşlı hastalarda ancak açıkça ihtiyaç varsa kullanılmalıdır. Bu gibi hastalarda siklobenzaprin HCl 5 mg dozla başlatılmalı ve yavaşça yukarıya doğru titre edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık.
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı veya kesilmelerinden sonraki 14 gün içerisinde kullanılması. Siklobenzaprinin (veya yapısal olarak benzer trisiklik antidepresanlar) MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılmasıyla hiperpiretik kriz nöbetleri ve ölümler meydana gelmiştir.
- Miyokard enfarktüsünün akut iyileşme evresi ve aritmisi, kalp bloğu veya iletim bozuklukları veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalar.
- Hipertiroidizm.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Serotonin Sendromu

Siklobenzaprin HCl selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), tramadol, bupropion, meperidin, verapamil veya monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi diğer ilaçlarla kombinasyon



halinde kullanıldığında potansiyel olarak yaşamı tehdit eden serotonin sendromu gelişimi gözlenmiştir. Siklobenzaprin hidroklorürün MAO inhibitörleriyle eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Serotonin sendromu semptomları mental durum değişikliklerini (örn: konfüzyon, ajitasyon, halüsinasyonlar), otonomik kararsızlık (örn: diyaforez, taşikardi, kararsız kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormallikler (örn: titreme, ataksi, hiperrefleksi, klonus, kas rijiditesi) ve/veya gastrointestinal semptomları (örn: bulantı, kusma, diyare) içerebilir. Siklobenzaprin HCl ve eşzamanlı olarak uygulanan diğer serotonerjik ajanlarla tedavi yukarıdaki reaksiyonların oluşması halinde hemen kesilmelidir ve destekleyici tedavi de başlatılmalıdır. Eğer siklobenzaprin HCl ve diğer serotonerjik ilaçlarla eşzamanlı tedavi klinik olarak gerekliyse, özellikle de tedavinin başlatılması veya doz artışları sırasında dikkatli gözlem tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Siklobenzaprin HCl trisiklik antidepresanlarla, örneğin amitriptilin ve imipraminle yakından ilgilidir. Akut muskuloskeletal rahatsızlıklarla ilişkili olan kas spazmlarının dışındaki endikasyonları için olan kısa süreli çalışmalarda ve genellikle iskelet kası spazmları için önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda, trisiklik antidepresanlarla kaydedilen daha ciddi merkezi sinir sistemi reaksiyonlarının bazıları oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Trisiklik antidepresanların; aritmi, sinüs taşikardisi, miyokard enfarktüsüne ve felce yol açan iletim süresinin uzamasını oluşturduğu bildirilmiştir.

Siklobenzaprin HCl; alkol, barbitüratlar ve diğer SSS depresanların etkilerini artırabilir.

Atropin benzeri etkilerinden dolayı, siklobenzaprin HCl üriner retansiyon, dar açılı glokom, artmış intraoküler basınç hikayesi olan ve antikolinergik tedavi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Uygulama sırasında, özellikle uzun süreli kullanımında duyarlılık gelişebilir. Böyle bir durumda tedaviye son verilmelidir.

Doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 122,5 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz – galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Siklobenzaprin HCl, MAO inhibitörleriyle birlikte yaşamı tehdit eden etkileşimlere neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3). Serotonin sendromunun pazarlama sonrası vakaları siklobenzaprin hidroklorür ve SSRI'ler, SNRI'ler, TCA'lar, tramadol, bupropion, meperidin, verapamil veya MAO inhibitörleri gibi diğer ilaçların kombine kullanımı sırasında bildirilmiştir. Eğer siklobenzaprin hidroklorür ve diğer serotonerjik ilaçların kullanımı klinik olarak gerekliyse, özellikle de tedavinin başlatılmasında veya doz artışlarında dikkatli gözlem yapılması tavsiye edilmektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

Siklobenzaprin HCl; alkolün, barbitüratların ve diğer SSS depresanlarının etkisini artırabilir.



Trisiklik antidepresanlar, guanetidin ve benzer etki gösteren bileşiklerin antihipertansif etkisini bloke edebilir.

Trisiklik antidepresanlar tramadol kullanan hastalarda nöbet riskini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Üreme çalışmaları sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda insan dozunun 20 katına kadar olan dozlarda gerçekleştirilmiştir ve siklobenzaprin HCl'ye bağlı olarak hiçbir fertilite bozulması veya fetüsün zarar görmesi kanıtını ortaya koymamıştır. Ancak gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalar mevcut değildir. Hayvan üreme çalışmaları için insan yanıtı için her zaman öngörücü olmadığından, bu ilaç gebelik sırasında ancak açıkça ihtiyaç varsa kullanılmalıdır.

ENZARIS® için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Siklobenzaprin, bazılarının anne sütüne geçtiği bilinen trisiklik antidepresanlarla yakından ilişkili olduğu için siklobenzaprin HCl emziren bir anneye uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan maksimum önerilen dozundan yaklaşık 5 ile 40 kat fazla dozlarda 67 haftaya kadar siklobenzaprin HCl ile tedavi edilen sıçanlarda, solgun, bazen büyümüş karaciğerler not edilmiş ve lipidoz ile birlikte doz ilişkili hepatosit vakülasyonu oluşmuştur. Yüksek doz gruplarında, bu mikroskobik değişiklik 26 haftadan sonra görülmüş ve hatta sıçanlarda 26 haftanın öncesinde ölüm gerçekleşmiştir; düşük dozlarda değişiklik 26 hafta sonrasına kadar görülmemiştir.

Siklobenzaprin, farelerde 81 haftalık çalışmada veya sıçanlarda 105 haftalık çalışmada neoplazinin oluşumu, insidansı veya dağılımını etkilememiştir.



İnsan dozunun 10 katına kadarki dozlarda, siklobenzaprin erkek veya dişi sıçanların üreme yeteneğini veya fertilititesini etkilememiştir. Siklobenzaprin insan dozunun 20 katına kadarki dozlarda erkek sıçanda mutajenik aktivite göstermemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır. ENZARİS®, özellikle alkol veya diğer MSS depresanlarıyla birlikte kullanıldığında, makine kullanmak veya motorlu araç kullanmak gibi tehlikeli görevlerin yerine getirilmesi için gereken zihinsel ve/veya fiziksel yetenekleri bozabilir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Aşağıda görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık açısından listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Farenjit

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk, iritabilite, azalan mental keskinlik, sinirlilik, asteni

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, depresif ruh hali, anormal hisler, anksiyete, ajitasyon, psikoz, anormal düşünme ve hayal kurma, halüsinasyonlar, heyecan.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Uyuşukluk, baş dönmesi

Yaygın: Baş ağrısı, konfüzyon

Yaygın olmayan: Titremeler, hipertoni, kas seğirmesi, disartri, parestezi, diplopi, serotonin sendromu, vertigo, nöbetler, ataksi, konvülsiyonlar, dezoryantasyon, aguzi (tat alamama)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Taşikardi, aritmi, vazodilatasyon, palpasyon, hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Ağız kuruluğu



Yaygın: Diyare, karın ağrısı, asit regürjitasyonu, kabızlık, bulantı, hazımsızlık, hoş olmayan tat
Yaygın olmayan: Kusma, anoreksiya, gastrointestinal ağrı, gastrit, susama, şişkinlik, dil ödemi, anormal karaciğer fonksiyonu ve nadir görülen hepatit, sarılık veya kolestaz raporları,

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, anafilaksi, prurit, fasiyal ödem, ürtiker, döküntü, terleme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Lokal zayıflık.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: İdrar sıklığı ve/veya retansiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Senkop, keyifsizlik.

Nedensel ilişkisi Bilinmeyen

Siklobenzaprin HCl için nedensel bir ilişkinin ortaya konulamadığı veya diğer trisiklik ilaçlar için bildirildiği koşullar altında nadiren bildirilen diğer reaksiyonlar hekimler için uyarıcı bilgiler olarak görev yapmaları için listelenmektedir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Purpura, kemik iliği depresyonu, lökopeni, eozinofili, trombositopeni.

Endokrin hastalıklar:

Bilinmiyor: Uygunsuz ADH sendromu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Kan şekeri düzeylerinin yükselmesi ve düşmesi, kilo artışı veya kaybı.

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Azalmış veya artmış libido, delüzyonlar, agresif davranış, paranoya

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anormal yürüyüş, periferik nöropati, Bell paralizi, EEG biçiminde değişiklik, ekstrapramidal semptomlar

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, kalp bloğu, inme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Paralitik ileus, dilde renk değişikliği, stomatit, parotid şişmesi.



Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor :Fotosensitizasyon, alopesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor :Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Bozulmuş ürinasyon, idrar yolu dilatasyonu, impotans, testiküler şişme, jinekomasti, meme büyümesi, galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, ödem.

Suistimal ve Bağımlılık Verileri

Siklobenzaprin ile herhangi bir veri raporlanmamış olmasına rağmen, trisiklik antidepressanlar ile farmakolojik benzerliğinden dolayı ilaç uygulamasından sonra dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli uygulamadan sonra tedavinin aniden kesilmesi nadiren mide bulantısı, baş ağrısı ve halsizliğe neden olabilir. Bunlar bağımlılığın göstergesi değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nadir olmasına karşın, siklobenzaprin HCl doz aşımı nedeniyle ölümler oluşabilir. Çoklu ilaç kullanımı (alkol dahil) kasten siklobenzaprin doz aşımında yaygındır. Doz aşımının yönetimi karmaşık ve değişken olduğundan, hekimin tedavi hakkındaki güncel bilgiler için Ulusal Zehir Danışma Merkezi (114) ile iletişime geçmesi önerilmektedir. Siklobenzaprin doz aşımından sonra toksisite belirtileri ve semptomları hızlı şekilde gelişebilir; bu nedenle mümkün olan en kısa süre içinde hastane izlemesi gerekmektedir. Siklobenzaprin HCl'nin akut oral LD50 değeri fareler ve sıçanlarda sırasıyla yaklaşık olarak 338 ve 425 mg/kg'dır.

Belirtileri

Siklobenzaprin doz aşımıyla ilişkili olan en yaygın etkiler uyuklama ve taşikardidir. Daha az görülen belirtiler titreme, ajitasyon, koma, ataksi, hipertansiyon, geveleyerek konuşma, konfüzyon, baş dönmesi, bulantı, kusma ve halüsinasyonlardır. Nadir görülen fakat potansiyel olarak kritik doz aşımı belirtileri kardiyak arrest, göğüs ağrısı, kardiyak disritmiler, şiddetli hipotansiyon, nöbetler ve nöroleptik malign sendrom. Elektrokardiyogramda, özellikle QRS eksenini veya genişliğindeki değişiklikler siklobenzaprin toksisitesinin klinik olarak anlamlı göstergeleridir.



Doz aşımı tedavi yönetimi

Genel

Doz aşımı tedavisi karmaşık ve değişken olduğu için tedaviye ilişkin güncel bilgiler adına doktorunuzun bir zehir kontrol merkeziyle iletişime geçmesi önerilir.

Yukarıda açıklanan nadir ancak potansiyel olarak kritik belirtilere karşı korunmak için bir EKG çekin ve derhal kardiyak izlemeyi başlatın. Hastanın hava yolunu koruyun, intravenöz bir yol oluşturun ve gastrik dekontaminasyonu başlatın. Kardiyak izleme ile gözlem ve MSS veya solunum depresyonu, hipotansiyon, kardiyak aritmiler ve/veya iletim blokları ve nöbet belirtileri açısından gözlem gereklidir. Bu süre içerisinde herhangi bir zamanda toksisite belirtileri ortaya çıkarsa, uzun süreli izleme gereklidir. Plazma ilaç seviyelerinin izlenmesi hastanın tedavisine rehberlik etmemelidir. İlacın plazma konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle diyalizin muhtemelen hiçbir değeri yoktur.

Gastrointestinal Dekontaminasyon

ENZARİS® doz aşımından şüphelenilen tüm hastalara gastrointestinal dekontaminasyon uygulanmalıdır. Bu, büyük hacimli gastrik lavajı ve ardından aktif kömürü içermelidir. Bilinç bozukluğu varsa, lavajdan önce hava yolu güvence altına alınmalıdır ve kusma kontrendikedir.

Kardiyovasküler

Maksimal ekstremité derivasyon QRS süresinin $\geq 0,10$ saniye olması aşırı dozun ciddiyetinin en iyi göstergesi olabilir. Disritmileri ve/veya QRS genişlemesi olan hastalar için intravenöz sodyumbikarbonat ve hiperventilasyon (gerektiği gibi) kullanılarak pH 7,45 ila 7,55'e kadar serum alkalinizasyonu başlatılmalıdır. pH>7,60 veya pCO <20 mmHg istenmeyen bir durumdur. Sodyum bikarbonat tedavisine/hiperventilasyona yanıt vermeyen disritmiler lidokain, bretilyum veya fenitoine yanıt verebilir. Tip 1A ve 1C antiaritmikler genellikle kontrendikedir (örn. kinidin, disopiramid ve prokainamid).

Merkezi Sinir Sistemi

MSS depresyonu olan hastalarda ani kötüleşme potansiyeli nedeniyle erken entübasyon önerilir. Nöbetler benzodiazepinlerle veya bunlar etkisizse diğer antikonvülzanlarla (örn. fenobarbital, fenitoin) kontrol altına alınmalıdır. Fizostigmin, diğer tedavilere yanıt vermeyen yaşamı tehdit eden semptomların tedavisi dışında ve sadece bir zehir kontrol merkezi ile yakın işişare halinde önerilmez.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Santral etkili kas gevşetici ilaçlar

ATC kodu: M03BX08

Siklobenzaprin hidroklorür iskelet kası gevşeticisidir, omuriliğin aksine öncelikli olarak santral sinir sistemi içinde beyin sapında etki eder. Tonik ve somatik motor aktivitesini azaltarak gama



ve alfa motor sisteminin her ikisini de etkiler.

Siklobenzaprın HCl kas fonksiyonuna engel olmadan lokal orijinli iskelet kası spazmını hafifletir. Merkezi sinir sistemi hastalığına bağı olan kas spazmında etkisizdir.

Siklobenzaprın pek çok hayvan modelinde iskelet kası hiperaktivitesini azaltır veya ortadan kaldırır. Hayvan çalışmaları siklobenzaprının nöromüsküler kavşakta veya direkt olarak iskelet kası üzerinde etki göstermediğini göstermektedir. Siklobenzaprının omurilik seviyeleri üzerindeki etkisinin genel iskelet kası gevşetici aktivitesine katkıda bulunuyor olmasına karşın, bu gibi çalışmalar siklobenzaprının esas olarak merkezi sinir sisteminde, omurilik seviyelerinin aksine beyin kökünde etki gösterdiğini göstermektedir. Kanıtlar siklobenzaprının net etkisinin tonik somatik motor aktivitenin azalması olduğunu, hem gama (γ) hem de alfa (α) motor sistemlerini etkilediğini ileri sürmektedir.

Hayvanlardaki farmakolojik çalışmalar siklobenzaprın ve yapısal olarak ilgili olan trisiklik antidepressanların rezepin antagonizması, norepinefrin potansiyelizasyonu, kuvvetli periferik ve merkezi antikolinergik etkiler ve sedasyon dahil olmak üzere, etkileri arasında benzerlik olduğunu göstermiştir. Siklobenzaprın hayvanlarda kalp atış hızında hafiften orta dereceye kadar artmaya neden olmuştur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Siklobenzaprının ortalama oral biyoyararlanımı %33 ila %55 arasında değişmektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlanır. Günde üç kez dozlandığında ilaç birikimi olmakta, tekli dozdan sonra olana oranla plazma konsantrasyonlarında 3 - 4 gün içerisinde yaklaşık dört kat daha yüksek kararlı durum düzeylerine ulaşmaktadır. Günde üç kez 10 mg (n=18) alan sağlıklı gönüllülerdeki kararlı durum pik plazma konsantrasyonu 25,9 ng/mL (aralık, 12,8 – 46,1 ng/mL) ve konsantrasyon-zaman (EAA) eğrisi altındaki alan 8 saatlik dozlama aralığında 177 ng.sa/mL (aralık, 80 - 319 ng.sa/mL) olmuştur.

Biyotransformasyon:

Siklobenzaprın kapsamlı şekilde metabolize olur ve böbrek aracılığıyla esas olarak glukuronitler halinde atılır. Sitokrom P-450 3A4, 1A2, ve daha az olmak üzere 2D6, siklobenzaprının oksidatif yollarından birisi olan N-demetilasyona aracılık eder. Siklobenzaprın oldukça yavaş şekilde elimine edilir, etkili yarılanma ömrü 18 saattir (aralık 8-37 saat; n=18); plazma klirensi 0,7 L/dak'dır. Siklobenzaprının yaşlılarda ve hepatik bozukluğu olan hastalardaki plazma konsantrasyonu genellikle daha yüksektir.

Eliminasyon:

Siklobenzaprın kapsamlı olarak metabolize olmaktadır ve böbrek yoluyla öncelikli olarak glukuronidleri şeklinde atılmaktadır.



Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Siklobenzaprin 2,5 mg ile 10 mg arasındaki doz aralığında doğrusal farmakokinetik göstermektedir ve enterohepatik sirkülasyona maruz kalır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı bireylerde (≥ 65 yaş) yapılan bir farmakokinetik çalışmada, ortalama ($n=10$) kararlı durum siklobenzaprin EAA değerleri, başka bir çalışmadaki on sekiz genç yetişkinden oluşan bir grupta (101.4 ng.saat/mL, aralık 36.1 ila 182.9) görülenlerden yaklaşık 1,7 kat (171 ng.saat/mL, aralık 96.1 ila 255.3) daha yüksek olmuştur. Yaşlı erkeklerde gözlemlenen en yüksek ortalama artış yaklaşık 2,4 kat (198,3 ng.saat/mL, aralık 155,6 ila 255,3'e karşı 83,2 ng.saat/mL, genç erkekler için aralık 41,1 ila 142,5) olurken, yaşlı kadınlarda seviyeler çok daha az oranda, yaklaşık 1,2 kat (143,8 ng.saat/mL, aralık 96,1 ila 196,3'e karşı 115,9 ng.saat/mL, genç kadınlar için aralık 36,1 ila 182,9) arttı. Bu bulgular ışığında yaşlılarda siklobenzaprin HCl tedavisine 5 mg dozla başlanmalı ve yavaşça artırılarak titre edilmelidir.

Hepatik yetmezlik

Karaciğer yetmezliği olan on altı hasta üzerinde yapılan bir farmakokinetik çalışmada (Child-Pugh skoruna göre 15 hafif, 1 orta), hem AUC hem de C_{maks} , sağlıklı kontrol grubunda görülen değerlerin yaklaşık iki katı olmuştur. Bulgulara göre siklobenzaprin HCl, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda 5 mg'lık dozla başlayıp yavaşça yukarı doğru titre edilerek dikkatli kullanılmalıdır. Daha şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri eksikliği nedeniyle, siklobenzaprin HCl'in orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. İki ilacın tek veya çoklu dozları eş zamanlı olarak uygulandığında siklobenzaprin HCl'in veya aspirinin plazma seviyeleri veya biyoyararlanımı üzerinde anlamlı bir etki kaydedilmedi. Siklobenzaprin HCl ile naproksen veya diflunisalin eş zamanlı uygulanması, rapor edilen beklenmeyen yan etkiler olmadan iyi tolere edildi. Bununla birlikte siklobenzaprinin naproksen ile kombinasyon tedavisi, tek başına naproksen ile tedaviye kıyasla, özellikle uyuşukluk şeklinde daha fazla yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Siklobenzaprin HCl, aspirin veya diğer analjeziklerin klinik etkisini artırdığını veya analjeziklerin akut kas-iskelet sistemi koşullarında siklobenzaprin HCl klinik etkisini artırıp artırmadığını gösteren iyi kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Embriyo üzerindeki letal etkisi veya teratojenik etkisinin hiçbir kanıtı, fare ve tavşanlarda yürütülen çalışmalarda 5, 10 veya 20 mg/kg/gün oral dozlarını takiben oluşmamıştır. Sıçanlarda uygulanan 5 veya 10 mg/kg/gün dozları ile erkek ve dişilerin üreme yeteneği ve fertilitésinin ve yavrularının büyüme ve hayatta kalmaları olumsuz olarak etkilenmemiştir. Yavruların sayısı ve yaşamda kalması ve gebe sıçanların ağırlıkları 20 mg/kg/gün dozlarında azalmıştır.

Karsinojenite, Mutajenite, Fertilité yetersizliği

Maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 5 ile 40 katı fazla dozlarında 67 haftaya kad



siklobenzaprin ile tedavi edilen sıçanlarda, solgun, bazen büyümüş karaciğer not edilmiş ve doz ile ilişkili olarak lipidoz ile hepatosit vakülasyonu gözlemlenmiştir. Yüksek dozdaki gruplarda, bu mikroskobik değişiklik 26 hafta sonra görülmüş ve hatta sıçanlarda 26 haftadan önce ölüm gerçekleşmiştir; düşük dozlarda 26 hafta sonrasına kadar değişiklik gözlemlenmemiştir.

Siklobenzaprin, farelerde 81 haftalık çalışmada ve sıçanlarda 150 haftalık çalışmada neoplazinin oluşumu, insidansı veya dağılımını etkilememiştir.

İnsan dozunun 10 katına kadarki oral dozlarda, siklobenzaprin erkek veya dişi sıçanların üreme performansını veya fertilitasını olumsuz olarak etkilememiştir. İnsan dozunun 20 katına kadarki dozlarda erkek farelerde siklobenzaprinin mutajenik aktivitesi kanıtlanmamıştır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı)

Mısır nişastası

Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat

Kaplama materyali olarak;

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Makrogol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC Şeffaf /Alüminyum Folyo blisterler içerisinde 30 adet film kaplı tablet içeren ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmalıdır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.

Kağıthane/İstanbul

8.RUHSAT NUMARASI

2024/486



9.RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

