

服樂適 持續性釋放膜衣錠 15 毫克

Flexer Extended-Release F. C. Tablets 15 mg

【成分】每膜衣錠中含有

Cyclobenzaprine HCl.....15 mg.

【適應症】

緩解急性骨骼肌肌肉之痙攣

使用限制：

- 本品應該短期(最多 2 週)使用。因為缺乏使用期間更長的有效性證據，此外因為急性骨骼肌疼痛引起之肌肉痙攣也多是短期間的症狀，更長期的特殊治療不會更好。
- 尚未發現本品對腦部或脊髓疾病引起的痙攣或腦性麻痺的孩童有療效。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

對大部份的病患而言，成人建議劑量為每天服用一次，一次 15mg(一錠)。某些病患可能須要一天 30 mg(一次服兩錠)。

- 建議每日於相同時間服用。
- 本品不建議服用超過 2 週(參見【適應症】)。

【禁忌】(依文獻記載)

- 對本品所含的任一成分過敏者。不良反應包括過敏性反應、蕁麻疹、臉部及舌部腫脹及皮膚搔癢。如果懷疑有過敏反應時，請停用本藥。
- 與monoamine oxidase (MAO)抑制劑併服，或者於MAO抑制劑停藥後14天內使用。高熱危象發作(Hyperpyretic crisis seizures)及死亡曾發生於同時服用Cyclobenzaprine (或與三環類抗鬱劑結構類似的藥物)及MAO抑制劑的病患。
- 心肌梗塞急性恢復期、心律不整的病患、心臟傳導阻滯或鬱血性心衰竭。
- 甲狀腺功能亢進。

【警語及注意事項】(依文獻記載)

1.血清素症候群(Serotonin syndrome)

Cyclobenzaprine 和其他藥物併用(如：選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、血清素再腎上腺素再吸收抑制劑(SNRIs)、三環類抗鬱劑(TCAs)、Tramadol、Bupropion、Meperidine、Verapamil 或 MAO 抑制劑)，曾報告會發生有潛在危及生命的血清素症候群。本品禁止與 MAO 抑制劑併用(參閱【禁忌】)。血清素症候群症狀可能包括精神狀態改變(如：混亂、躁動、幻覺)、自律神經失調(如：發汗、心悸過速、血壓不穩、體溫過高)、神經肌肉異常(如：顫抖、運動失調、反射亢進、陣攣、肌肉僵硬)，和/或腸胃症狀(如：噁心、嘔吐、腹瀉)。本品與任何有血清素效應的藥物併用，如果發生上述症狀，應該立即停藥並且開始做症狀治療。如果本品與有血清素效應的藥物併用是臨床上需要的，建議必須小心地觀察，特別在起始用藥或劑量增加時。

2.類三環類抗鬱劑的效應

Cyclobenzaprine 和三環類抗鬱劑(如：Amitriptyline 及 Imipramine)的化學結構相似。三環類抗鬱劑會引起心律不整、竇性心悸過速、傳導時間延長而造成心肌梗塞及中風(參閱【禁忌】)。Cyclobenzaprine 可能加強酒精、巴比妥類藥物及其它中樞神經抑制劑的效果。一些短期研究將 Cyclobenzaprine 用於急性骨骼肌肌肉痙攣之外的適應症，且通常投與比緩解骨骼肌肌肉痙攣建議劑量高的 Cyclobenzaprine 劑量，併用三環類抗鬱劑就會產生較嚴重的中樞神經系統症狀。如果臨床有明顯的中樞神經系統症狀發生，需考慮停用本品。

3.使用於老年人

本品用於老年人會比年輕的成年人增加 40% Cyclobenzaprine 的血中濃度及延長 56%的血漿半衰期，本品不建議用於老年人。(參閱【臨床藥理】)

4.使用於肝功能不全的病患

投與速放劑型的 Cyclobenzaprine 給輕度肝功能不全的病患，比起健康受試者會產生兩倍的 Cyclobenzaprine 的血中濃度，因為本品可以調整的劑量彈性有限，故不建議給輕度、中度或嚴重肝功能不全的病患使用。(參閱【臨床藥理】)

5.類似 Atropine 的作用

Cyclobenzaprine 因為具有類似 Atropine 的作用，有尿液滯留、閉角性青光眼、眼內壓升高病史及正在服用抗膽鹼藥物的病患，須小心地使用本品。

【不良反應】(依文獻記載)

臨床試驗最常見之不良反應

由於臨床試驗是在很多不同條件的情況下執行，臨床試驗所觀察到的不良反應發生率不能和另一個藥物臨床試驗不良反應發生率直接比較，也不能反映出臨床上使用的不良反應發生率。

以下數據是由兩個臨床試驗中，共 253 名病患使用 Cyclobenzaprine ER 得來的。這兩個臨床試驗為雙盲、平行、安慰劑與活性對照品控制且試驗設計相同。研究對象是由急性肌肉骨骼疼痛狀況造成肌肉痙攣的患者組成。患者分別接受 Cyclobenzaprine ER 15 mg 或 30 mg 每天服用一次，Cyclobenzaprine IR 10 mg 每天服用三次或安慰劑連續 14 天。

表 1. 兩個 Phase 3 雙盲試驗中，最常見的不良反應發生率(任何一個治療組*有≥3%病患發生且發生率大於安慰劑組)

	安慰劑 N=128	Cyclobenzaprine HCl 15 mg N=127	Cyclobenzaprine HCl 30 mg N=126
口乾	2%	6%	14%
頭昏	2%	3%	6%
疲倦	2%	3%	3%
便秘	0%	1%	3%
嗜睡	0%	1%	2%
噁心	1%	3%	3%
消化不良	1%	0%	4%

*Cyclobenzaprine HCl ER 15 mg QD, Cyclobenzaprine HCl ER 30 mg QD, 或 Cyclobenzaprine HCl IR TID

由臨床試驗及上市後使用經驗得知之不良反應

以下的不良反應在 Cyclobenzaprine ER、Cyclobenzaprine IR 或三環類抗鬱劑的臨床試驗及上市後使用經驗中被報導出來。由於這些反應是由一個不確定數量的病患族群所提供的自發性的報告，因此無法可靠地估算發生頻率或建立與藥物暴露量的因果關係。

在一個 Cyclobenzaprine IR 的上市後藥品監視計畫中，最常見的不良反應是嗜睡、口乾及頭暈。發生於 1% 到 3% 病患的不良反應為：疲勞/疲倦、無力、噁心、便秘、消化不良、味覺異常、視力模糊、頭痛、緊張、精神混亂。

以下不良反應是來自 Cyclobenzaprine ER 或 Cyclobenzaprine IR 上市後使用經驗、Cyclobenzaprine IR (發生率<1%)的臨床試驗或其他三環類抗鬱劑上市後使用經驗：

全身：昏厥、身體不適、胸痛、水腫。

心臟血管系統：心悸過速、心律不整、血管擴張、心悸、低血壓、高血壓、心肌梗塞、心臟傳導阻滯、中風。

消化系統：嘔吐、食慾不振、腹瀉、腸胃疼痛、胃炎、口渴、脹氣、舌部水腫、肝功能不正常及極少數的肝炎報告、黃疸、膽汁淤積、麻痺性腸梗阻、舌頭變色、口腔炎、腮腺腫大。

內分泌系統：抗利尿激素不適當分泌症候群。

血液及淋巴系統：紫斑症、骨髓抑制、白血球缺少、嗜酸性白血球細胞增多、血小板過低。

過敏：過敏反應、血管性水腫、皮膚瘙癢、臉部水腫、蕁麻疹、皮疹。

代謝、營養及免疫：血糖值升高和降低、體重增加或減少。

骨骼肌肉系統：局部虛弱無力、肌痛。

神經系統及精神系統：癲癇發作、運動失調、眩暈、發音困難、顫抖、肌肉張力過高、痙攣、肌肉抽搐、迷失方向、失眠、心情鬱悶、感覺異常、焦慮、激動、精神病、不正常的思維及夢境、幻覺、亢奮、感覺異常、複視、血清素症候群、抗精神病藥物惡性症候群、性慾增強或減退、步態異常、妄想、侵略性行為、偏執狂、周邊神經病變、顏面神經麻痺、腦電圖(EEG)模式改變、錐體外系症狀。

呼吸系統：呼吸困難。

皮膚系統：流汗、光敏感、掉髮。

特殊感覺器官：味覺障礙、耳鳴。

泌尿生殖系統：頻尿和/或尿滯留、排尿障礙、尿道擴張、陽痿、睾丸腫大、男性女乳症、乳房變大、溢乳。

【藥物交互作用】(依文獻記載)

Cyclobenzaprine 和三環類抗鬱劑的化學結構相類似，本品和 MAO 抑制劑可能會產生威脅生命的藥物交互作用(參見【禁忌】)，可能加強酒精、巴比妥類藥物及其它中樞神經抑制劑的效果，可能加強正在服用 Tramadol 病患產生抽搐的風險，可能阻斷 Guanethidine 及其他與 Guanethidine 類似作用藥物的降血壓效果。

上市後有血清素症候群的報告，Cyclobenzaprine 和其他藥物併用，如：SSRIs、SNRIs、TCAs、Tramadol、Bupropion、Meperidine、Verapamil 或 MAO 抑制劑，會發生有潛在生命威脅的血清素症候群。(參見【警語及注意事項】)

【特殊族群】(依文獻記載)

懷孕

使用等級 B：目前沒有針對本品使用於懷孕婦女之適當且良好控制的研究。因為動物的生殖試驗研究不能完全預測人類的反應，因此只有在清楚確認有必要時，才可以於懷孕期間使用本品。

分別使用人類最大建議劑量(MRHD)約 3 及 15 倍的 Cyclobenzaprine 於小白鼠及兔子的生殖試驗(以 mg/m² 計算劑量，母鼠及母兔皆使用 20 mg/kg/day)，並未發現對胚胎期胎兒的發育有因藥物治療相關的影響。

無致畸性

母鼠懷孕期及授乳期使用 Cyclobenzaprine 會對產出的小鼠產後發育有不良影響。試驗顯示，使用大於等於人類最大建議劑量(MRHD)約 3 倍(以 mg/m² 計算劑量，母鼠使用 10 和 20 mg/kg/day)，小鼠體重及存活率降低。

授乳婦女

本品是否分泌至人類乳汁尚屬未知。因為 Cyclobenzaprine 和三環類抗鬱劑很相似，某些三環類抗鬱劑已知會分泌至人類乳汁，因此授乳婦女服用本品須注意。

兒科使用

兒科患者服用本品之安全性與有效性尚未有研究。

老年人使用

臨床試驗並未包括足夠數量的大於 65 歲的老年人來確認 Cyclobenzaprine ER 對老年人的療效及安全性。Cyclobenzaprine 在老年患者的血中濃度及半衰期皆比一般病患明顯增加(參見【警語及注意事項】及【臨床藥理學】)。據此，本品不建議使用於老年人。

肝功能不全

本品不建議使用於輕度、中度及嚴重肝功能不全的病患。(參見【警語及注意事項】及【臨床藥理學】)

【藥物濫用及依賴】(依文獻記載)

依賴

因為藥理作用與三環類抗鬱劑相類似，服用本品時須考慮可能有戒斷症狀，雖然至今使用本品尚未有這樣的報告。長期使用後又驟然停用，可能極罕見地產生噁心、頭痛、身體不適，不表示本品有成癮性。

【過量】(依文獻記載)

雖然極罕見，但本品過量服用可能致死。在 Cyclobenzaprine 蓄意過量的案例中很常見多重藥物(包括酒精)的攝入。因為藥物過量的處置方式是複雜且多變的，建議醫師連絡毒物防治中心以獲得最新的藥物過量治療資訊。Cyclobenzaprine 過量時的中毒症狀可能進展得很快，必須立即送至醫院監測。

臨床表現

Cyclobenzaprine 過量時最常見的效應是嗜睡及心悸過速。較不常見的臨床表徵則包括顫抖、亢奮、昏迷、運動失調、高血壓、口齒不清、意識模糊、頭暈、噁心、嘔吐及幻覺。非常罕見但有潛在危急的臨床表徵為心臟停止、胸痛、心律不整、嚴重低血壓、癲癇發作及抗精神病藥物惡性症候群。心電圖改變，特別是 QRS 軸及寬度都是 Cyclobenzaprine 中毒的明顯臨床指標症狀。其他過量時的潛在效應包括列於【不良反應】段落所敘之症狀。

處置

一般

【因為藥物過量的處置方式是複雜且多變的，建議醫師連絡毒物防治中心以獲得最新的藥物過量治療資訊。】

為了保護病患，避免發生如上述罕見但有潛在危急的臨床表現，進行心電圖檢查並且立即開始心臟的監測。保護病患的氣道，建立靜脈注射管道並開始洗胃。必須觀察心臟監測情形及中樞神經或呼吸的抑制、低血壓、心律不整和/或心臟傳導阻滯及癲癇發作。若有任何中毒症狀發生，要延長監測的時間。監測藥物於血漿中的濃度不應該成為處置病患的指引。透析可能是沒有價值的，因為藥物於血漿中的濃度低。

腸胃道解毒

凡是發現病患疑似過量服用本品，應該做腸胃道解毒的處理。包括大量用液體洗胃並使用活性炭。若是病患意識已受損，洗胃之前必須確保氣道暢通；催吐是禁忌。

心臟血管

肢導極所測出的最大 QRS 間隔為 0.10 秒時可能是藥物過量嚴重度的最佳指標。當病患心律不整和/或 QRS 間隔變寬時，應該靜脈注射碳酸氫鈉將血液鹼化到 pH 7.45~7.55 及過度換氣(依病患需要)。不希望使 pH>7.60 或血液中 CO₂ 分壓< 20 mmHg。心律不整若是無法使用碳酸氫鈉或過度換氣的方式改善，可能可以用 Lidocaine、Bretylium 或 Phenytoin 來治療。Type 1A 和 1C 的抗心律不整藥物(如 Quinidine、Disopyramide、Procainamide)通常是禁忌。

中樞神經系統

有中樞神經系統抑制的病患，建議早期進行氣管插管因為病情有可能急速地惡化。癲癇發作應該用 Benzodiazepines 類藥物控制。若無效，可以用其他抗痙攣藥物(如 Phenobarbital、Phenytoin)。除非是其他治療皆無效又必須處置危及生命的症狀，且僅在與毒物防治中心密切地諮詢下，否則不建議使用 Physostigmine。

精神狀態的後續追蹤

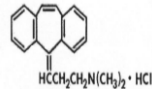
因為藥物過量通常是蓄意的，病患在恢復期時可能會再嘗試以其他的方式自殺。轉介精神科可能是適當的。

小兒的處置

小兒及成人過量的處理原則是相似的。強烈建議醫師要與當地毒物防治中心連絡以了解小兒的特殊治療方式。

【說明】

本品是一種可以局部緩解骨骼肌痙攣而又不影響到肌肉功能的骨骼肌鬆弛劑。有效成分為 Cyclobenzaprine HCl。Cyclobenzaprine HCl 是白色結晶性的三環胺鹽類，分子式為 $C_{20}H_{21}N \cdot HCl$ ，分子量 311.9。熔點為 217℃，在 25℃ 時，pKa 為 8.47。易溶於水及酒精，微溶於異丙醇，不溶於烴類溶劑。如果在鹼性環境下，鹼基會游離出來。Cyclobenzaprine HCl 的化學式是：
Cc1ccc2c(c1)ccc3c2c(c1)ccc3N(C)C · HCl
結構式如下：



【臨床藥理學】

作用機轉

Cyclobenzaprine 可以緩解局部骨骼肌痙攣而又不影響到肌肉功能。Cyclobenzaprine 在中樞神經系統所引起的肌肉痙攣並未被證實有效。在動物模式試驗中，Cyclobenzaprine 降低或消除骨骼肌的過度活動。動物試驗研究顯示 Cyclobenzaprine 沒有直接作用在神經肌肉的接合處或骨骼肌上。雖然 Cyclobenzaprine 在脊髓的重疊作用可能對整體的骨骼肌鬆弛有貢獻，然而該類研究證明 Cyclobenzaprine 主要是作用於中樞神經系統的腦幹而非作用於脊髓。證據顯示 Cyclobenzaprine 的淨效應是降低體幹運動神經之張力，影響到 gamma (γ) 及 alpha (α) 運動神經元系統。動物藥理研究證明 Cyclobenzaprine 和其結構式類似的三環類抗鬱劑有相似的作用，包括拮抗 Reserpine 作用、增強 Norepinephrine 作用、強效的周邊與中樞抗膽鹼作用及鎮靜。動物試驗中，Cyclobenzaprine 會造成輕度至中度地心跳速率增加。

藥物動力學

吸收

在健康成年男性(n=15)的單一劑量試驗中，Cyclobenzaprine ER 15 mg 及 30 mg 的 C_{max} 、 AUC_{0-168} 、 $AUC_{0-\infty}$ 有與劑量成比例。兩者的達到最高血中濃度的時間(T_{max}) 7-8 小時是相似的。

在健康成年受試者(n=15)的單一劑量(Cyclobenzaprine ER 30 mg)的食物效應研究中，Cyclobenzaprine ER 30 mg 和食物併服時與空腹時相較，會顯著增加生體可用率。有食物存在時，最高血中濃度(C_{max})增加 35%，暴露量(AUC_{0-168} 和 $AUC_{0-\infty}$)增加 20%。Cyclobenzaprine 之 T_{max} 或濃度對時間曲線的形狀則不受食物影響。不論是併服食物時或空腹時，Cyclobenzaprine 都是在服用後 1.5 小時後才能於血漿中偵測到。在健康成年受試者(n=35)的多劑量研究(Cyclobenzaprine ER 30 mg 每日一次服用 7 日)，穩定狀態時 Cyclobenzaprine 血漿濃度有 2.5 倍的蓄積情形。

代謝及排除

Cyclobenzaprine 可以完整地被代謝，主要是經由腎臟以葡萄糖醛酸形式排除。Cytochromes P-450 3A4, 1A2, 和較少量的 2D6 造成 N-demethylation，該代謝反應為 Cyclobenzaprine 的氧化途徑。本品單一劑量的排除半衰期為 32 小時(範圍 8-37 小時;n=18);血漿清除率是 0.7 L/min。

特殊族群

老年人

雖然 C_{max} 或 T_{max} 沒有明顯的差異，在 65 歲以上的受試者，服用本品其 Cyclobenzaprine 血漿 AUC 增加 40%且血漿半衰期變長(50 小時)，18-45 歲的年輕受試者則為 32 小時。至於老年人多劑量的藥動特性則並未做評估。

肝功能不全

16 名肝功能不全的受試者服用速放劑型的 Cyclobenzaprine(依據 Child-Pugh score 分級為 15 名輕度，1 名中度)，其 AUC 和 C_{max} 為健康受試者對照組的兩倍。Cyclobenzaprine 在嚴重肝功能不全受試者的藥物動力學情形則未知。

【非臨床毒理學】(依文獻記載)

致癌作用、基因突變、生育力受損

用 CD-1 小鼠及 Sprague-Dawley 大鼠服用 Cyclobenzaprine 做長期試驗以評估致癌性。在一個 81 週的致癌性研究，投與 10 mg/kg/day 劑量組(以 mg/m^2 計算劑量，MRHD 的 2 倍)，21 隻公小鼠有 3 隻發生移轉性血管肉瘤。在一個 105 週的致癌性研究，投與 10 mg/kg/day 劑量組(以 mg/m^2 計算劑量，MRHD 的 3 倍)，50 隻公大鼠有 3 隻發生惡性星形細胞瘤。在雌性大鼠及小鼠中並無發現腫瘤。

以下的試驗證明 Cyclobenzaprine 不具基因突變性或造成染色體斷裂：體外 Ames 細菌突變試驗、體外中國倉鼠卵巢細胞染色體變異試驗及體內小白鼠骨髓微核試驗。

公大鼠或母大鼠投與 Cyclobenzaprine 口服劑量達 20 mg/kg/day(以

mg/m^2 計算劑量，MRHD 的 6 倍)，動物的受孕力與生殖力未受到影響。動物毒理和/或藥理

在一個 67 週的研究，大鼠投與 Cyclobenzaprine 口服劑量達 10, 20 或 40 mg/kg/day(以 mg/m^2 計算劑量，MRHD 的 3-15 倍)，有觀察到公鼠肝臟中葉區空泡脂肪沉積及母鼠肝臟中葉和小葉中心肝細胞腫大。此外也有發現小葉中心凝固性壞死。在較高劑量組，這種微觀變化在 26 週後即可發現，甚至更早在 26 週前即已死亡的大鼠亦可發現。在較低劑量組，這種微觀變化在 26 週以後才會發現。

在一個 26 週的研究，長尾獼猴投與 Cyclobenzaprine 口服劑量 2.5, 5, 10 或 20 mg/kg/day，在劑量 20 mg/kg/day 組(以 mg/m^2 計算劑量，MRHD 的 15 倍)，一隻獼猴在第 17 週以安樂死處置。這隻動物的死亡是由於發現有慢性胰腺炎、膽囊炎、膽管炎及肝臟局灶性壞死。

【臨床研究】

Cyclobenzaprine ER 的療效，由兩個設計完全相同(雙盲、平行、活性對照與安慰劑對照)的臨床試驗來評估。兩個試驗中，具有急性骨骼肌疼痛引起肌肉痙攣的病人，經隨機分派分別於每日晚上 6 時到 7 時，服用一次 Cyclobenzaprine ER 15 mg，或服用一次 Cyclobenzaprine ER 30 mg，或一日三次服用 Cyclobenzaprine 10 mg，或服用安慰劑，共治療 14 天。

主要療效指標(病患自評藥物對病症的改善)分析結果顯示，試驗編號 2 僅 Cyclobenzaprine ER 15 mg 組，與安慰劑組相比，於第 4 天及第 14 天，兩組具有顯著的差異。而試驗編號 1，則僅於 Cyclobenzaprine ER 30 mg 組，與安慰劑組相比，於第 4 天，兩組具有顯著的差異。

表2 受試者自評藥物對病症的改善 試驗編號1*				
	第4天		第14天	
	受試者人數(%)		受試者人數(%)	
	安慰劑 (N=64)	Cyclobenzaprine ER 30 mg (N=64)	安慰劑 (N=64)	Cyclobenzaprine ER 30 mg (N=64)
極佳	1(2%)	3(5%)	12(19%)	15(23%)
很好	5(8%)	13(20%)	9(14%)	19(30%)
良好	15(23%)	22(34%)	10(16%)	15(23%)
尚可	24(38%)	20(31%)	16(25%)	10(16%)
不好	10(16%)	5(8%)	9(14%)	4(6%)
反應不明	9(14%)	1(2%)	8(13%)	1(2%)

*百分比是四捨五入到最接近的整數百分比

表4 受試者自評藥物對病症的改善 試驗編號2*				
	第4天		第14天	
	受試者人數(%)		受試者人數(%)	
	安慰劑 (N=64)	Cyclobenzaprine ER 15 mg (N=63)	安慰劑 (N=64)	Cyclobenzaprine ER 15 mg (N=63)
極佳	1(2%)	2(3%)	10(16%)	13(21%)
很好	10(16%)	12(19%)	12(19%)	21(33%)
良好	14(22%)	21(33%)	13(20%)	9(14%)
尚可	16(25%)	17(27%)	14(22%)	10(16%)
不好	19(30%)	6(10%)	12(19%)	5(8%)
反應不明	4(6%)	5(8%)	3(5%)	5(8%)

*百分比是四捨五入到最接近的整數百分比

另外，兩試驗之其中一個試驗，Cyclobenzaprine ER 30 mg 組在第 4 天和第 8 天的病患自評對因肌肉痙攣造成的局部疼痛緩解，第 4 天和第 8 天的受試者自評運動受限情形、及第 4 天、第 8 天和第 14 天病患自評整體改善觀感等，與安慰劑組相比，皆有顯著的差異。

兩試驗中，醫師的整體評估、受試者自評每日活動受限情形、及晚間睡眠品質，治療組與安慰組無顯著的差異。

【儲存】

儲存於 25℃ 以下、乾燥、避光及兒童伸手不及之處。

【賦形劑】

Spray dried lactose, Hypromellose 2208, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Hypromellose 2910, Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Iron sesquioxide yellow.

【包裝】

2-1,000 錠 ALU-PVDC 鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

衛部藥製字第 058755 號

SYNMOSA

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303 新竹縣湖口鄉光復北路 21 巷 4 號
製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠
製造廠址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號