

PROYECTO DE PROSPECTO

MITRUL
CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO
Cápsulas de liberación prolongada 15 mg y 30 mg

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsulas de liberación prolongada 15 mg contiene:

Ciclobenzaprina Clorhidrato 15,0 mg

Excipientes:

Gelatina	35.9 mg
Etilcelulosa	5.4 mg
Dióxido de Titanio	0.29 mg
Polietilenglicol	0.11 mg
Dietilftalato	0.6 mg
Óxido de Hierro Rojo	0.23 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0.58 mg
Esferas de Azúcar	109.7 mg
HPMC	1.09 mg
TEKPRINT TINTA AZUL SB-6018	Trazas

Cada Cápsulas de liberación prolongada 30 mg contiene:

Ciclobenzaprina Clorhidrato 30,0 mg

Excipientes:

Gelatina	36.3 mg
Etilcelulosa	10,7 mg
Dióxido de Titanio	0,45 mg
Polietilenglicol	0,22 mg
Dietilftalato	1,2 mg
Rojo FDC 40	0,05 mg
Amarillo FD&C NRO6	0,08 mg
Colorante FD y C Azul NRO1	0,001 mg
Colorante FD y C Azul NRO2	0,3 mg
Esferas de Azúcar	87,6 mg
HPMC	2,18 mg
OPACOTE BLANCA S-1-7085	Trazas

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Miorrelajante.

Código ATC: M03BX08

DESCRIPCION

MITRUL es un relajante muscular que alivia el espasmo muscular de origen local sin interferir con la función muscular. El principio activo de MITRUL cápsulas de liberación prolongada es clorhidrato de ciclobenzaprina USP. El clorhidrato (HCl) de ciclobenzaprina es una sal de amina tricíclica cristalina con la fórmula empírica $C_{20}H_{21}N \cdot HCl$ y un peso molecular de 311,9. Tiene un punto de fusión de 217°C, y pKa de 8,47 a 25°C. Es libremente soluble en agua y alcohol, escasamente soluble en isopropanol, e insoluble en solventes de hidrocarburos. Si las soluciones acuosas se hacen alcalinas, la base libre se separa. El HCl de ciclobenzaprina está designado químicamente como clorhidrato de 3-(5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina.

Las cápsulas de liberación prolongada MITRUL para administración oral se suministran en concentraciones de 15 y 30 mg.

INDICACIONES

MITRUL está indicado como un complemento al descanso y a la terapia física para el alivio del espasmo muscular asociado a patologías músculo-esqueléticas dolorosas agudas. La mejoría se manifiesta mediante el alivio del espasmo muscular y de sus signos y síntomas asociados, a saber como: dolor, sensibilidad y limitación del movimiento.

MITRUL debe utilizarse sólo por cortos períodos de tiempo (hasta dos o tres semanas) ya que no hay disponible evidencia adecuada de efectividad para un uso más prolongado y porque el espasmo muscular asociado a patologías músculo-esqueléticas dolorosas agudas generalmente es de corta duración y pocas veces se justifica una terapia específica por períodos mayores.

MITRUL no ha resultado efectivo en el tratamiento de la espasticidad asociada a enfermedad cerebral o de la médula espinal o en niños con parálisis cerebral.

FARMACOLOGÍA

La ciclobenzaprina alivia el espasmo muscular de origen periférico sin interferir con la función muscular. Ciclobenzaprina no ha demostrado ser efectiva en el espasmo muscular secundario a enfermedad del sistema nervioso central. En modelos animales, ciclobenzaprina redujo o suprimió la hiperactividad muscular. Los estudios en animales indican que ciclobenzaprina no actúa en la unión neuromuscular ni directamente sobre el músculo esquelético. Tales estudios muestran que la ciclobenzaprina actúa fundamentalmente en el sistema nervioso central a nivel del tronco cerebral. A nivel de la médula espinal, tendría una acción superpuesta que podría contribuir a su actividad relajante muscular total. La evidencia indica que el efecto neto de la ciclobenzaprina es

una reducción en la actividad motora somática tónica, influyendo tanto sobre motoneuronas gamma (γ) como alfa (α). Los estudios farmacológicos en animales demostraron una similitud entre los efectos de ciclobenzaprina y los antidepresivos tricíclicos estructuralmente relacionados. Estos efectos incluyen: antagonismo reserpínico, potenciación de la noradrenalina, potentes acciones anticolinérgicas periféricas y centrales, y sedación. Ciclobenzaprina causó un aumento leve a moderado en la frecuencia cardíaca en animales

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras la administración de dosis única de MITRUL 15 mg y 30 mg en pacientes adultos sanos (n=15), la C_{max} , AUC_{0-168h} y $AUC_{0-\infty}$ aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis de 15 a 30 mg. El tiempo transcurrido hasta la concentración pico de ciclobenzaprina plasmática (T_{max}) fue de 7 a 8 horas en ambas dosis de MITRUL.

Un estudio realizado en individuos adultos sanos (n=15) sobre los efectos de los alimentos utilizando una dosis única de ciclobenzaprina de 30 mg demostró un aumento estadísticamente significativo en la biodisponibilidad cuando se administró con comida en comparación con el estado de ayuno. Hubo un aumento del 35% en la concentración pico de ciclobenzaprina plasmática (C_{max}) y un aumento del 20% en la exposición (AUC_{0-168} y $AUC_{0-\infty}$) en presencia de comida. Sin embargo, no se observó ningún efecto en T_{log} , T_{max} , o en la forma de la curva concentración media de ciclobenzaprina plasmática *versus* tiempo. La ciclobenzaprina fue detectable por primera vez en plasma tanto en el estado post-prandial como en ayunas a las 1,5 horas.

En un estudio de dosis múltiples, utilizando ciclobenzaprina 30 mg administrado una vez por día por 7 días en un grupo de voluntarios adultos sanos (n=35), se observó una acumulación de 2,5 veces con respecto a los niveles plasmáticos de ciclobenzaprina en estado estacionario.

Metabolismo y eliminación

Ciclobenzaprina se metaboliza ampliamente y se excreta fundamentalmente por riñón, como glucurónidos. Los citocromos P-450 3A4, 1A2 y, en menor medida, 2D6, median la N-desmetilación, una de las rutas oxidativas para la ciclobenzaprina. La ciclobenzaprina tiene una vida media de eliminación de 32 horas (rango 8-37 horas; n=18); el clearance plasmático es 0,7 l/min luego de la administración de una dosis única de ciclobenzaprina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Luego de la administración de una dosis de ciclobenzaprina no hubo diferencias notables en la C_{max} o el T_{max} . El AUC aumentó en un 40% y la vida media plasmática de ciclobenzaprina se prolongó en individuos ancianos mayores de 65 años de edad (50 horas) en comparación con los individuos más jóvenes (32 horas). No se evaluaron las características farmacocinéticas de ciclobenzaprina luego de la administración de dosis múltiples en los ancianos.

Insuficiencia hepática

En un estudio de la farmacocinética de ciclobenzaprina de liberación inmediata que incluyó 16 individuos con insuficiencia hepática (según escala de Child-Pugh: 15 leves, 1 moderado), tanto el AUC como la C_{max} fueron aproximadamente el doble de los valores observados en el grupo control (pacientes sanos). Se desconoce la farmacocinética de ciclobenzaprina en individuos con insuficiencia hepática severa.

Estudios clínicos

La eficacia de ciclobenzaprina se avaló en dos estudios doble-ciego, de grupos paralelos, controlados con activo y controlados con placebo de diseño idéntico de MITRUL 15 mg y 30 mg, administrado una vez por día, entre las 6 y las 7 de la tarde, de ciclobenzaprina de 10 mg tres veces por día, o placebo durante 14 días en pacientes con espasmos musculares asociados a patologías musculoesqueléticas dolorosas agudas.

Hubo diferencias significativas en el análisis de eficacia primaria y la calificación del paciente acerca de la utilidad del medicamento. Estas diferencias se establecieron entre el grupo tratado con ciclobenzaprina 15 mg y el grupo tratado con placebo en los Días 4 y 14 en un estudio y entre el grupo tratado con ciclobenzaprina 30 mg y el grupo tratado con placebo en el Día 4 en el segundo estudio.

Tabla 1. Calificación del individuo de la utilidad del medicamento – Estudio 1*

	Día 4		Día 14	
	Cantidad de individuos (%)		Cantidad de individuos (%)	
	Placebo (N = 64)	CM R 30	Placebo (N = 64)	CM R 30
Excelente	1 (2%)	3 (5%)	12 (19%)	15 (23%)
Muy bueno	5 (8%)	13 (20%)	9 (14%)	19 (30%)
Bueno	15 (23%)	22 (34%)	10 (16%)	15 (23%)
Regular	24 (38%)	20 (31%)	16 (25%)	10 (16%)
Malo	10 (16%)	5 (8%)	9 (14%)	4 (6%)
Faltante	9 (14%)	1 (2%)	8 (13%)	1 (2%)

*Los porcentajes se redondean al porcentaje entero más cercano

Tabla 2. Calificación del individuo de la utilidad del medicamento Estudio 2*

	Día 4		Día 14	
	Cantidad de individuos (%)		Cantidad de individuos (%)	
	Placebo (N = 64)	CMR 15 mg (N = 63)	Placebo (N = 64)	CMR 15 mg (N = 63)

Excelente	1 (1,6%)	2 (3%)	10 (16%)	13 (21%)
Muy bueno	10 (16%)	12 (19%)	12 (19%)	21 (33%)
Bueno	14 (22%)	21 (33%)	13 (20%)	9 (14%)
Regular	16 (25%)	17 (27%)	14 (22%)	10 (16%)
Malo	19 (30%)	6 (10%)	12 (19%)	5 (8%)
Faltante	4 (6%)	5 (18%)	3 (5%)	5 (8%)

*Los porcentajes se redondean al porcentaje entero más cercano

Además, uno de los dos estudios demostró diferencias significativas entre el grupo tratado con ciclobenzaprina 30 mg y el grupo tratado con placebo en términos de: alivio del dolor local por espasmo muscular calificado por el paciente en los Días 4 y 8, en la restricción de movimiento calificada por el individuo en los Días 4 y 8, y en la impresión global del cambio calificado por el paciente en los Días 4, 8 y 14. No hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con ciclobenzaprina y el grupo tratado con placebo en la evaluación global del médico, en la restricción de actividades de la vida cotidiana, o en la calidad del sueño nocturno calificadas por el individuo.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes adultos es una (1) cápsula de ciclobenzaprina de 15 mg administrada una vez por día. Algunos pacientes pueden necesitar hasta 30 mg/día, suministrados como una (1) cápsula de ciclobenzaprina de 30 mg una vez por día o como dos (2) cápsulas de ciclobenzaprina de 15 mg una vez por día.

Se recomienda que las dosis se tomen aproximadamente a la misma hora cada día.

No se recomienda el uso de MITRUL por períodos mayores de dos o tres semanas.

Consideraciones de la dosis para poblaciones de pacientes especiales: MITRUL no se debe utilizar en los ancianos o en pacientes con función hepática deteriorada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Estas reacciones adversas podrían manifestarse como una reacción anafiláctica, urticaria, hinchazón facial o de la lengua, o prurito.

Discontinuar MITRUL si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad.

- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o dentro de los 14 días posteriores a su discontinuación.
- Ha habido convulsiones febriles y muertes en pacientes que recibieron ciclobenzaprina (o antidepresivos tricíclicos estructuralmente similares) en forma concomitante con fármacos inhibidores de la MAO.
- Durante la fase de recuperación aguda del infarto de miocardio, y en pacientes con arritmias, alteraciones en la conducción o bloqueo cardíaco, y/o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipertiroidismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de serotonina

Se ha informado el desarrollo del síndrome de la serotonina potencialmente con riesgo de vida cuando se utiliza ciclobenzaprina en combinación con otras drogas, tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATCs), tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo o inhibidores de la MAO. Está contraindicado el uso concomitante de MITRUL con los inhibidores de la MAO [ver Contraindicaciones]. Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios del estado mental (por ej., confusión, agitación, alucinaciones), inestabilidad autónoma (por ej., diaforesis, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ej., temblor, ataxia, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular) y/o síntomas gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos, diarrea). El tratamiento con MITRUL y cualquier agente serotoninérgico concomitante debe discontinuarse de inmediato si las reacciones adversas anteriores ocurren y se debe iniciar el tratamiento sintomático. Si el tratamiento concomitante con MITRUL y otras drogas serotoninérgicas está clínicamente garantizado, se recomienda una observación cuidadosa, particularmente durante el inicio del tratamiento o el aumento de las dosis.

Efectos parecidos a los de los antidepresivos tricíclicos

La ciclobenzaprina está estructuralmente relacionada con los antidepresivos tricíclicos, por ej., amitriptilina e imipramina. Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos producen arritmias, taquicardia sinusal, prolongación del tiempo de conducción que lleva al infarto de miocardio y al ACV [ver Contraindicaciones]. MITRUL puede aumentar los efectos del alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC.

Algunas de las reacciones más serias del sistema nervioso central (SNC) que se observaron con los antidepresivos tricíclicos han ocurrido en estudios a corto plazo de ciclobenzaprina para otras indicaciones, a excepción de espasmo muscular asociado a condiciones músculo-esqueléticas agudas, y, en general, en dosis un poco más altas que las recomendadas para los espasmos músculo-esqueléticos. Si se desarrollan síntomas clínicamente significativos del SNC, se debe considerar la suspensión del tratamiento con MITRUL.

Uso en pacientes de edad avanzada

Como resultado de un aumento del 40% en los niveles plasmáticos de ciclobenzaprina y un aumento del 56% en la vida media plasmática luego de la administración de MITRUL en individuos ancianos en comparación con adultos jóvenes, no se recomienda el uso de MITRUL en pacientes de edad avanzada. [Ver Farmacología].

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Como resultado de niveles plasmáticos de ciclobenzaprina dos veces más altos en individuos con insuficiencia hepática leve, en comparación con individuos sanos, luego de la administración de ciclobenzaprina de liberación inmediata y debido a que hay flexibilidad de dosis limitada con MITRUL, no se recomienda el uso de MITRUL en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. [Ver Farmacología].

Acción parecida a la de la atropina

Debido a su acción tipo atropina, MITRUL debe utilizarse con cuidado en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho, presión intraocular aumentada, y en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

MITRUL puede tener interacciones de riesgo de vida con los inhibidores de la MAO [*Ver Contraindicaciones*]. MITRUL puede aumentar los efectos del alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC. Los antidepresivos tricíclicos pueden bloquear la acción antihipertensiva de guanetidina y compuestos que actúan de manera similar. Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman tramadol.

Se han informado casos de poscomercialización de síndrome de la serotonina durante el uso combinado de ciclobenzaprina y otras drogas, tales como ISRS, IRSN, ATCs, tramadol, bupropión, meperidina, verapamilo o inhibidores de la MAO [*ver Advertencias y Precauciones*].

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones CD1 y ratas Sprague-Dawley con ciclobenzaprina para evaluar su potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogenicidad de 81 semanas, se observó un hemangiosarcoma en 3 de 21 ratones macho a 10 mg/kg/día (2 veces la MRHD sobre la base de mg/m²). En un estudio de carcinogenicidad de 105 semanas, se observó un hemangiosarcoma en 3 de 50 ratones macho a 10 mg/kg/día (3 veces la MRHD sobre la base de mg/m²). No hubo hallazgos de tumores en ratas o ratones hembra.

Ciclobenzaprina HCl no fue mutagénico o clastogénico en los siguientes ensayos: un ensayo in vitro Ames de mutación bacteriana, prueba in vitro de aberración cromosómica en célula ováricas de hámster Chino y ensayo in vivo de micronúcleos de ratón.

Ciclobenzaprina HCl no tuvo efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo en las ratas macho o hembra en dosis orales de hasta 20 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre la base mg/m²).

Toxicología y/o farmacología en animales

En un estudio de 67 semanas con ratas que recibieron ciclobenzaprina en dosis orales de 10, 20 o 40 mg/kg/día (3 a 15 veces la MRHD sobre la base de mg/m²), hubo hallazgos en el hígado que consistían en vacuolización midzonal con lipidosis en machos, e hipertrofia hepatocítica midzonal y centrilobular en hembras. Además, no hubo hallazgos de necrosis coagulativa centrilobular. En los grupos de dosis más altas, estos cambios microscópicos se observaron después de 26 semanas e incluso antes en ratas que murieron antes de las 26 semanas; en dosis más bajas, el cambio no se observó hasta después de 26 semanas.

En un estudio de 26 semanas con monos *Cynomolgus* que recibieron ciclobenzaprina en dosis orales de 2,5; 5; 10 o 20 mg/kg/día, a un mono con dosis de 20 mg/kg/día (15 veces la MRHD sobre la base de mg/m²) se le practicó la eutanasia en la semana 17. La morbilidad de este animal se atribuyó a los hallazgos de pancreatitis crónica, colecistitis, colangitis y necrosis hepática focal.

Embarazo

Embarazo Categoría B de la FDA: No hay estudios adecuados y bien controlados de MITRUL en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en el desarrollo embriofetal de ratones y conejos en aproximadamente 3 a 15 veces de la dosis máxima humana recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés), respectivamente (sobre la base de mg/m² en dosis maternas de 20 mg/kg/día en ratones y conejos).

Efectos no teratogénicos:

La ciclobenzaprina ha demostrado afectar en forma negativa el desarrollo postnatal de las crías de la ratas cuando las hembras fueron tratadas con la droga durante los períodos de embarazo y lactancia. Este estudio descubrió que la ciclobenzaprina redujo el peso corporal de las crías y la supervivencia en aproximadamente ≥ 3 veces la dosis máxima humana recomendada (sobre la base de mg/m² en dosis maternas de 10 y 20 mg/kg/día en ratas).

Madres en período de lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Como la ciclobenzaprina está estrechamente relacionada a los antidepresivos tricíclicos, algunos de los cuales se excretan en la leche materna, se debe tener cuidado al administrar MITRUL a mujeres en período de lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de MITRUL no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos de MITRUL no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar la seguridad y eficacia de MITRUL en la población de edad avanzada. La concentración plasmática y la vida media de ciclobenzaprina se incrementan considerablemente en los ancianos en comparación con la población general de pacientes. En consecuencia, MITRUL no debe utilizarse en los ancianos. [Ver Advertencias y Precauciones y Farmacocinética].

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos con MITRUL

Como los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente cambiantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descriptos a continuación reflejan una exposición a MITRUL de 253 pacientes en 2 ensayos clínicos. MITRUL se estudió en dos ensayos doble-ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo, controlados con activo de diseño idéntico [Ver Farmacocinética]. La población de estudio se compuso de pacientes con espasmos musculares asociados con condiciones músculo-esqueléticas dolorosas agudas. Los pacientes recibieron 15 mg o 30 mg de MITRUL vía oral una vez por día, 10 mg de ciclobenzaprina de liberación inmediata tres veces por día o placebo durante 14 días.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 3\%$ en cualquier grupo de tratamiento y mayor que con el placebo) fueron sequedad de la boca, mareos, fatiga, constipación, náuseas, dispepsia y somnolencia (ver Tabla 2).

Tabla 2: Incidencia de las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en \geq 3% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento* y mayor que con placebo en los dos ensayos de fase 3, doble-ciego de MITRUL.

	Placebo N=128	MITRUL 15 mg N=127	MITRUL 30 mg N=126
Sequedad de boca	2%	6%	14%
Mareos	2%	3%	6%
Fatiga	2%	3%	3%
Constipación	0%	1%	3%
Somnolencia	0%	1%	2%
Náuseas	1%	3%	3%
Dispepsia	1%	0%	4%

*MITRUL 15 mg una vez por día, MITRUL 30 mg una vez por día, o comprimidos de ciclobenzaprina de liberación inmediata 3 veces por día

Reacciones adversas adicionales de los estudios clínicos y experiencia poscomercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o experiencia poscomercialización con MITRUL, ciclobenzaprina de liberación inmediata o drogas tricíclicas. Como algunas de estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

En un programa de vigilancia poscomercialización de ciclobenzaprina de liberación inmediata, las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron somnolencia, sequedad en la boca y mareos, y las reacciones adversas que fueron informadas entre el 1% y el 3% de los pacientes fueron: fatiga/cansancio, astenia, náuseas, constipación, dispepsia, gusto desagradable, visión borrosa, dolor de cabeza, nerviosismo, y confusión. Las siguientes reacciones adversas se han informado en la experiencia post-comercialización o con un índice de menor al 1% en los pacientes que participaron en estudios clínicos y que recibieron el comprimido de 10 mg tres veces al día:

Cuerpo en su totalidad: Síncope; malestar, dolor torácico; edema.

Cardiovasculares: Taquicardia; arritmia; vasodilatación; palpitación; hipotensión; hipertensión; infarto de miocardio; bloqueo cardíaco; ACV. .

Digestivas: Vómitos; anorexia; diarrea; dolor abdominal; gastritis; sed; flatulencia; edema de lengua; función hepática anormal. Más raramente se han informado hepatitis, ictericia, colestasis, ileo paralítico, decoloración de la lengua; estomatitis; hinchazón parotídea.

Endocrinas: Síndrome de secreción inadecuada de HAD (Hormona antidiurética).

MIT: PI:AR 003/FEB 17(AMR007)

Hematológicas y linfáticas: Púrpura; depresión de médula ósea; leucopenia; eosinofilia; trombocitopenia.

Hipersensibilidad: Anafilaxis; angioedema; prurito; edema facial; urticaria; exantema.
Metabólicas, Nutricionales e Inmunológicas: Elevación y disminución de los niveles de azúcar en sangre; aumento o pérdida de peso.

Músculo-esqueléticas: Debilidad local, mialgia.

Sistema nervioso y psiquiátricas: Crisis epilépticas, ataxia; vértigo; disartria; temblores; hipertonia; convulsiones; calambres musculares; desorientación; insomnio; depresión; sensaciones anormales; ansiedad; agitación; psicosis, pensamientos y sueños anormales; alucinaciones; excitación; parestesia; diplopía, síndrome de la serotonina ; síndrome neuroléptico maligno; disminución o aumento de la libido ; marcha anormal; delirios; conducta agresiva; paranoia; neuropatía periférica; parálisis de Bell; alteración en los patrones de EEG; síntomas extrapiramidales.

Respiratorias: Disnea

Cutáneas: Sudoración, fotosensibilidad; alopecia.

Sentidos especiales: Ageusia; tinnitus.

Urogenitales: Aumento de la frecuencia urinaria y/o retención, micción afectada; dilatación del tracto urinario; impotencia; inflamación testicular, ginecomastia; hiperplasia mamaria; galactorrea.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aunque es poco común, puede haber muertes por sobredosis de MITRUL. La ingesta de fármacos múltiples (incluyendo alcohol) es común en las sobredosis intencionales de ciclobenzaprina. **Como el manejo de la sobredosis es complejo y cambiante, se recomienda que el médico se contacte con un centro de toxicología para obtener información actual sobre el tratamiento.** Los signos y síntomas de toxicidad pueden manifestarse rápidamente después de la sobredosis de ciclobenzaprina; por lo tanto, se necesita el monitoreo en hospital lo antes posible. La DL50 aguda oral de ciclobenzaprina es aproximadamente 338 y 425 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente.

Manifestaciones

Los efectos más comunes asociados a la sobredosis de ciclobenzaprina son somnolencia y taquicardia. Las manifestaciones menos frecuentes incluyen temblor, agitación, coma, ataxia, hipertensión, dificultad en el habla, confusión, mareos, náuseas, vómitos y alucinaciones. Las manifestaciones potencialmente críticas pero raras de sobredosis pueden ser: paro cardíaco, dolor torácico, arritmias cardíacas, hipotensión severa, convulsiones y síndrome neuroléptico maligno. Los cambios en el electrocardiograma, particularmente en el eje o en el ancho del QRS, son indicadores clínicamente significativos de toxicidad por ciclobenzaprina. Otros efectos potenciales de la sobredosis incluyen cualquiera de los síntomas enumerados bajo *[Reacciones*

Adversas].

MANEJO

Generales

Como el manejo de la sobredosis es complejo y cambiante, se recomienda que el médico se contacte con un centro de toxicología para obtener información actual sobre el tratamiento.

Para proteger contra las manifestaciones raras pero potencialmente críticas descritas anteriormente, se debe realizar un ECG e iniciar inmediatamente el monitoreo cardíaco. Proteger las vías respiratorias del paciente, establecer un acceso intravenoso, y comenzar la descontaminación gástrica. Es necesaria la observación con monitoreo cardíaco y la observación de signos de depresión respiratoria o del SNC, hipotensión, arritmias cardíacas y/o bloqueos de la conducción, y convulsiones. Si hay signos de toxicidad en cualquier momento durante este período, se necesita un monitoreo prolongado. El monitoreo de los niveles plasmáticos del fármaco no deben guiar el manejo del paciente. La diálisis probablemente no tenga ningún valor debido a las bajas concentraciones plasmáticas del fármaco.

Descontaminación gástrica

Todos los pacientes con sospecha de sobredosis con MITRUL deben recibir descontaminación gástrica. Esto debe incluir lavado gástrico seguido de carbón activado. Si la conciencia está afectada, debe asegurarse la vía respiratoria antes del lavado y la emesis está contraindicada.

Cardiovascular

La mejor indicación de la severidad de la sobredosis pueden ser los QRS en las derivaciones de las extremidades con una duración máxima de 0,10 segundos. En los pacientes con arritmias y/o ensanchamiento de QRS se debe alcalinizar la sangre, llevándola a un pH de 7,45 a 7,55, usando bicarbonato de sodio intravenoso e hiperventilación (según sea necesario). No es deseable un pH > 7,60 o una pCO₂ < 20 mmHg. Las arritmias que no responden a la terapia con bicarbonato de sodio/hiperventilación pueden responder al tratamiento con lidocaína, bretilio o fenitoína. Los antiarrítmicos tipo 1a y 1c generalmente están contraindicados (por ej., quinidina, disopiramida y procainamida).

SNC

En pacientes con depresión del SNC, se aconseja la intubación temprana debido al potencial de producir deterioro abrupto de la conciencia. Las convulsiones se deben controlar con benzodiazepinas o, si éstas no son efectivas, con otros anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoína). No se recomienda la fisostigmina salvo para tratar síntomas que implican riesgo de vida y que no han respondido a otras terapias, y sólo en consulta estricta con un centro de toxicología.

Seguimiento psiquiátrico

Como la sobredosis es a menudo intencional, los pacientes pueden intentar el suicidio por otros medios durante la fase de recuperación. La derivación psiquiátrica puede ser apropiada.

Manejo pediátrico

MIT: PI:AR 003/FEB 17(AMR007)

Los principios del manejo de la sobredosis en niños y adultos son similares. Principalmente se recomienda que el médico se ponga en contacto con algún centro de toxicología local para el tratamiento pediátrico específico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a no más de 25°C (se permiten variaciones entre 15°C y 30°C)

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 10, 20 y 30 cápsulas de liberación prolongada de 15 mg.

Envase conteniendo 10, 20 y 30 cápsulas de liberación prolongada de 30 mg.

Fecha de última revisión: noviembre 2017

MANTENER MITRUL[®] Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR

CERTIFICADO N° 57598

PAÍS DE PROCEDENCIA: E.E.U.U.

**LUGAR DE ELABORACIÓN: APTALIS PHARMATECH INC. 845 Center Drive
Vandalia, Ohio 45377-3129 USA-ESTADOS UNIDOS-**

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A.,

Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan – ARGENTINA-

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica