



**Mitrul® 15mg**  
**cloridrato de ciclobenzaprina**  
**Cápsula dura de liberação**  
**prolongada – x 2 x 5 x 10**

**MITRUL<sup>®</sup>**  
**cloridrato de ciclobenzaprina**

**APRESENTAÇÕES**

Cápsula gelatinosa dura contendo grânulos de liberação prolongada 15 mg: embalagem com 2, 5 ou 10.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****MITRUL 15 mg**

Cada cápsula contém 15mg de cloridrato de ciclobenzaprina, equivalentes a 13,24 mg de ciclobenzaprina base.

Excipientes: sacarose (açúcar), opadry clear YS-1-7006\*, etilcelulose, ftalato de etila, acetona\*\*, água purificada\*\*, gelatina.

\* Composto por hipromelose, macrogol.

\*\* Eliminados durante o processo de fabricação.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

MITRUL (cloridrato de ciclobenzaprina) é indicado no tratamento dos espasmos musculares de origem local sem interferir na função muscular associados com dor aguda e de etiologia musculoesquelética, como nas lombalgias, torcicolos, fibromialgia, periartrite escapulohumeral, cervicobraquialgias. O produto é indicado como coadjuvante de outras medidas para o alívio dos sintomas, tais como fisioterapia e repouso.

MITRUL é indicado como um adjunto a descanso e terapia física para alívio de espasmo muscular associado com condições musculoesqueléticas dolorosas, agudas. A melhora é manifestada pelo alívio do espasmo muscular e seus sinais e sintomas associados, denominados, dor, sensibilidade e limitação da movimentação.

MITRUL deve ser usado apenas durante curtos períodos (até duas ou três semanas) porque evidência adequada de eficácia para uso mais prolongado não está disponível e porque o espasmo muscular associado com condições musculoesqueléticas dolorosas, agudas é geralmente de curta duração e terapia específica durante períodos mais longos é raramente garantida.

MITRUL não foi considerado eficaz no tratamento de espasticidade associada com doença do cordão cerebral ou espinhal ou em crianças com paralisia cerebral.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****ESTUDOS CLÍNICOS**

A eficácia foi avaliada em estudos duplo-cegos, de grupo paralelo, placebos-controlados de desenho idêntico de MITRUL (cápsulas de liberação prolongada de cloridrato de ciclobenzaprina) 15mg e 30mg, administrados uma vez ao dia em pacientes com espasmos musculares, associados com condições musculoesqueléticas dolorosas agudas.

Houve diferenças significativas na análise de eficácia primária, na classificação de paciente da utilidade da medicação, entre o grupo de MITRUL 15mg e o grupo de placebo nos Dias 4 e 14 em um estudo e entre o grupo de MITRUL 30mg e o grupo de placebo no Dia 4 no segundo estudo.

**Tabela 3: Classificação de Indivíduo da Utilidade da Medicação – Estudo 1105**

|              | Dia 4                        |                         | Dia 14                       |                         |
|--------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
|              | Quantidade de Indivíduos (%) |                         | Quantidade de Indivíduos (%) |                         |
|              | Placebo<br>(N = 64)          | MITRUL 30mg<br>(N = 64) | Placebo<br>(N = 64)          | MITRUL 30mg<br>(N = 64) |
| Excelente    | 1 (1,6%)                     | 3 (4,7%)                | 12 (18,8%)                   | 15 (23,4%)              |
| Muito Boa    | 5 (7,8%)                     | 13 (20,3%)              | 9 (14,1%)                    | 19 (29,7%)              |
| Boa          | 15 (23,4%)                   | 22 (34,4%)              | 10 (15,6%)                   | 15 (23,4%)              |
| Satisfatória | 24 (37,5%)                   | 20 (31,3%)              | 16 (25,0%)                   | 10 (15,6%)              |
| Fraca        | 10 (15,6%)                   | 5 (7,8%)                | 9 (14,1%)                    | 4 (6,3%)                |
| Ausente      | 9 (14,1%)                    | 1 (1,6%)                | 8 (12,5%)                    | 1 (1,6%)                |

**Tabela 4: Classificação de Indivíduo da Utilidade da Medicação – Estudo 1106**

|              | Dia 4                        |                         | Dia 14                       |                         |
|--------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
|              | Quantidade de Indivíduos (%) |                         | Quantidade de Indivíduos (%) |                         |
|              | Placebo<br>(N = 64)          | MITRUL 15mg<br>(N = 64) | Placebo<br>(N = 64)          | MITRUL 15mg<br>(N = 64) |
| Excelente    | 1 (1,6%)                     | 2 (3,2%)                | 10 (15,6%)                   | 13 (20,6%)              |
| Muito Boa    | 10 (15,6%)                   | 12 (19,0%)              | 12 (18,8%)                   | 21 (33,3%)              |
| Boa          | 14 (21,9%)                   | 21 (33,3%)              | 13 (20,3%)                   | 9 (14,3%)               |
| Satisfatória | 16 (25,0%)                   | 17 (27,0%)              | 14 (21,9%)                   | 10 (15,9%)              |
| Fraca        | 19 (29,7%)                   | 6 (9,5%)                | 12 (18,8%)                   | 5 (7,9%)                |
| Ausente      | 4 (6,3%)                     | 5 (7,9%)                | 3 (4,7%)                     | 5 (7,9%)                |

Além disso, um dos dois estudos demonstrou diferenças significativas entre o grupo de MITRUL 30mg e o grupo de placebo em termos de alívio classificado por paciente da dor local devido a espasmo muscular no Dia 4 e Dia 8, na restrição de movimento classificada por paciente no Dia 4 e Dia 8 e na impressão global de alteração classificada por paciente no Dia 4, Dia 8 e Dia 14.

Não houve diferenças de tratamento significativas entre os grupos de tratamento com MITRUL e o grupo de placebo na avaliação global do médico, na restrição nas atividades da vida diária classificada por indivíduo ou qualidade do sono noturno.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ciclobenzaprina alivia espasmo musculoesquelético de origem local sem interferir na função muscular. A ciclobenzaprina não mostrou ser eficaz no espasmo muscular devido à doença do sistema nervoso central. Em modelos animais, a ciclobenzaprina reduziu ou aboliu a hiperatividade musculoesquelética. Estudos animais indicam que a ciclobenzaprina não age na junção neuromuscular ou diretamente na musculoesquelética. Esses estudos mostram que a ciclobenzaprina age primariamente dentro do sistema nervoso central no tronco cerebral em contraste com o nível de cordão espinhal, embora uma ação de sobreposição neste último possa contribuir com sua atividade relaxante musculoesquelética geral. Evidência sugere que o efeito líquido da ciclobenzaprina seja uma redução da atividade motora somática tônica, influenciando os sistemas motores gama ( $\gamma$ ) e alfa ( $\alpha$ ). Estudos farmacológicos em animais demonstraram uma similaridade entre os efeitos da ciclobenzaprina e os antidepressivos tricíclicos estruturalmente relacionados, incluindo antagonismo de reserpina, potenciação de norepinefrina, efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais potentes e sedação. A ciclobenzaprina causou aumento leve a moderado na frequência cardíaca nos animais.

#### Farmacocinética

##### Absorção

Em um estudo de dose única compreendido de homens adultos saudáveis ( $n = 15$ ),  $C_{MAX}$ ,  $AUC_{0-168}$  e  $AUC_{0-\infty}$  aumentaram de maneira aproximadamente dose-proporcional de 15mg para 30mg. O  $T_{MAX}$  foi de 7 a 8 horas para ambas as doses de MITRUL. Um estudo de efeito de alimentos, conduzido em indivíduos adultos saudáveis ( $n = 15$ ), utilizando uma dose única de MITRUL 30mg, demonstrou um aumento estatisticamente significativo na biodisponibilidade quando MITRUL 30mg foi administrado com alimentos, relativo ao estado de jejum. Houve um aumento de 35% na concentração plasmática de pico de ciclobenzaprina ( $C_{max}$ ) e um aumento de 20% na exposição ( $AUC_{0-168}$  e  $AUC_{0-\infty}$ ) na presença de alimentos. Nenhum efeito, entretanto, foi observado  $T_{lag}$ ,  $T_{max}$  ou a forma do perfil da concentração plasmática média da ciclobenzaprina versus tempo. A ciclobenzaprina no plasma foi primeiramente detectável nos estados alimentados e em jejum a 1,5 hora.

Em um estudo de dose múltipla, utilizando MITRUL 30mg, administrado uma vez ao dia durante 7 dias em um grupo de voluntários adultos saudáveis ( $n = 35$ ), um acúmulo de 2,5 vezes dos níveis plasmáticos de ciclobenzaprina foi observado no estado de equilíbrio.

##### Metabolismo e Eliminação

A ciclobenzaprina é extensivamente metabolizada e é excretada primariamente como glicuronídeos através do rim. Os citocromos P-450 3A4, 1A2 e, à uma extensão menor, 2D6 mediam a N-demetilação, uma das vias oxidativas da ciclobenzaprina. A ciclobenzaprina tem uma meia-vida de eliminação de 32 horas (variação de 8-37 horas;  $n = 18$ ); o *clearance* plasmático é 0,7 L/min, após a administração da dose única de MITRUL.

#### Populações Especiais

##### Idosos

Embora não tenha havido nenhuma diferença notável na  $C_{max}$  ou  $T_{max}$ , a  $AUC$  plasmática da ciclobenzaprina é aumentada em 40% e a meia-vida plasmática da ciclobenzaprina é prolongada em indivíduos idosos, com mais de 65 anos de idade (50 horas) após dosagem com MITRUL em comparação com indivíduos mais jovens (32 horas). Características farmacocinéticas da ciclobenzaprina após a administração de dose múltipla de MITRUL nos idosos não foram avaliadas.

**Tabela 2. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos de Cápsulas de Liberação Prolongada de 30mg MITRUL, por Faixa Etária**

| Parâmetro<br>Média $\pm$ SD | MITRUL 30mg QD                    |                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                             | 18 a 45 anos de idade<br>(N = 18) | 65 a 75 anos de idade<br>(N = 17) |
| $AUC_{0-168}$ (ng•h/mL)     | 715,1 $\pm$ 264,2                 | 945,9 $\pm$ 255,2                 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)  | 751,2 $\pm$ 271,5                 | 1055,2 $\pm$ 301,9                |
| $C_{max}$ (ng/mL)*          | 19,2 $\pm$ 5,6                    | 19,2 $\pm$ 5,1                    |
| $T_{max}$ (h)*              | 6,8 $\pm$ 1,9                     | 8,5 $\pm$ 2,3                     |
| $t_{1/2}$ (h)               | 32,4 $\pm$ 8,1                    | 49,0 $\pm$ 8,3                    |

\*Medida durante o período inteiro de 24 horas

SD = desvio padrão

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente desse produto.
- Uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase (MAO) ou dentro de 14 dias após sua descontinuação
- Convulsões febris e mortes ocorreram em pacientes recebendo ciclobenzaprina (ou antidepressivos tricíclicos estruturalmente semelhantes) concomitantemente com medicamentos inibidores da MAO
- Durante a fase de recuperação aguda de infarto de miocárdio, e em pacientes com arritmias, distúrbios de bloqueio de condução cardíaco ou insuficiência cardíaca congestiva.
- Hipertireoidismo.

#### Categoria de risco na gravidez: B

**Uso durante a gestação:** Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/ benefício para a paciente.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### ADVERTÊNCIAS

**Síndrome serotoninérgica:** há relato de síndrome serotoninérgica quando ciclobenzaprina é usada em combinação com outras drogas como inibidores de recaptação seletiva de serotonina (IRSSs), inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ATCs), tramadol, bupropiona, meperidona, verapamil, ou inibidores da monoamino oxidase (MAO). O

uso concomitante de MITRUL com inibidores da MAO é contraindicado (vide CONTRAINDICAÇÕES). Os sintomas de síndrome serotoninérgica incluem mudanças do estado mental (por ex. confusão, agitação, alucinações), instabilidade autonômica (por ex., sudorese, taquicardia, oscilação da pressão arterial, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ex., tremor, ataxia, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular), e/ou sintomas gastrointestinais (por ex., náusea, vômito, diarreia). Ocorrendo qualquer reação acima, o tratamento com MITRUL e qualquer agente serotoninérgico concomitante deve ser imediatamente descontinuado, e o tratamento sintomático e de suporte deve ser instituído. Se o tratamento concomitante de MITRUL com outra droga serotoninérgica for clinicamente justificado, será aconselhável um acompanhamento cuidadoso, particularmente, durante o início do tratamento ou período da titulação de dose (vide PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

MITRUL está intimamente relacionado com antidepressivos tricíclicos, por exemplo, amitriptilina e imipramina. Em estudos de curto prazo para indicações diferentes de espasmo muscular associado com condições musculoesqueléticas agudas, e comumente em doses muito maiores do que aquelas recomendadas para espasmo musculoesquelético, algumas das reações do sistema nervoso central mais sérias observadas com os antidepressivos tricíclicos ocorreram (vide ADVERTÊNCIAS, abaixo e REAÇÕES ADVERSAS).

Antidepressivos tricíclicos foram relatados como produzindo arritmias, taquicardia sinusal, aumento do tempo de condução, levando a infarto do miocárdio e derrame. MITRUL pode aumentar os efeitos do álcool, barbitúricos e outros depressivos do SNC.

Como há um aumento dos níveis plasmáticos de ciclobenzaprina duas vezes maior em indivíduos com disfunção hepática leve, em comparação com indivíduos saudáveis, após administração de ciclobenzaprina de liberação imediata e porque há flexibilidade de dosagem limitada com MITRUL, o uso de MITRUL não é recomendado em indivíduos com disfunção hepática leve, moderada ou severa.

Como há um aumento de 40% nos níveis plasmáticos de ciclobenzaprina e um aumento de 56% na meia-vida plasmática após a administração de MITRUL em indivíduos idosos em comparação com indivíduos jovens, o uso de MITRUL não é recomendado nos idosos.

## PRECAUÇÕES

### Gerais

Devido a sua ação semelhante à atropina, MITRUL (Cápsulas de Liberação Prolongada de Cloridrato de Ciclobenzaprina) deve ser usado com cuidado em pacientes com um histórico de retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, pressão intraocular elevada e em pacientes recebendo medicação anticolinérgica.

### Gravidez

*Categoria B de Gravidez:* Estudos de reprodução foram realizados em ratos, camundongos e coelhos em doses até 20 vezes a dose humana e não revelaram evidência de fertilidade prejudicada ou perigo ao feto devido à ciclobenzaprina. Não houve, entretanto, nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas. Devido ao fato de os estudos de reprodução animal não serem sempre preditivos da resposta humana, esse medicamento deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. **A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.**

### Mães Lactantes

Não se sabe se esse medicamento é excretado no leite materno. Devido ao fato de a ciclobenzaprina estar relacionada de perto com antidepressivos tricíclicos, alguns dos quais são conhecidos por serem excretados no leite materno, deve-se tomar cuidado quando MITRUL for administrado a uma mulher lactante.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.**

### Informações para os Pacientes

MITRUL, especialmente quando usado com álcool ou outros depressivos do SNC, pode prejudicar as capacidades mentais e/ou físicas, exigidas para desempenho de tarefas perigosas, como operar maquinário ou conduzir um veículo motor.

Pacientes devem ser alertados sobre o risco de síndrome serotoninérgica quando há uso concomitante de MITRUL com outras drogas como IRSSs, IRSNs, ATCs, tramadol, bupropiona, meperidina, verapamil ou inibidores da MAO. Pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas da síndrome serotoninérgica e instruídos a procurarem cuidados médicos imediatamente se ocorrer qualquer um dos sintomas (vide ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

### Carcinogênese, Mutagênese, Disfunção da Fertilidade

Em ratos tratados com ciclobenzaprina durante até 67 semanas em doses de aproximadamente 5 a 40 vezes a dose humana recomendada máxima, fígados pálidos, algumas vezes aumentados, foram observados e houve uma vacuolização de hepatócito com lipidose. Nos grupos de maior dose, essa alteração microscópica foi observada após 26 semanas e mesmo anteriormente em ratos que morreram antes das 26 semanas; em doses menores, a alteração não foi observada até após as 26 semanas. A ciclobenzaprina não afetou o início, a incidência ou a distribuição de neoplasia em um estudo de 81 semanas no camundongo ou em um estudo de 105 semanas no rato. Em doses orais de até 10 vezes a dose humana, a ciclobenzaprina não afetou adversamente o desempenho reprodutor ou fertilidade de ratos machos ou fêmeas. A ciclobenzaprina não demonstrou atividade mutagênica no camundongo macho em níveis de dose de até 20 vezes a dose humana.

Uma bateria de testes de mutagenicidade usando sistemas bacterianos e mamíferos para mutações pontuais e efeitos citogênicos não forneceram evidência para um potencial mutagênico da ciclobenzaprina. Um ensaio de micronúcleo ósseo de camundongo *in vivo*, uma avaliação de aberrações cromossômicas (ovário de hamster chinês) e um ensaio de mutação reversa de microsomo de mamífero foram negativos.

### Uso Pediátrico

Segurança e eficácia de MITRUL não foram estudadas em pacientes pediátricos.

### Uso nos Idosos

A concentração plasmática e a meia-vida de ciclobenzaprina são substancialmente elevadas nos idosos quando comparados com a população de paciente geral (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Conformemente, MITRUL não deve ser usado nos idosos.

### Disfunção Hepática

O uso de MITRUL não é recomendado em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou severa.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MITRUL pode ter interações de risco à vida com inibidores da MAO. (Vide **CONTRAINDICAÇÕES**.) Relatos pós-comercialização de síndrome serotoninérgica têm sido descritos durante o uso combinado de ciclobenzaprina e outras drogas como IRSSs, IRSNs, ATCs, tramadol, bupropiona, meperidine, verapamil ou inibidores da MAO. Se o tratamento concomitante de MITRUL com outra droga serotoninérgica for clinicamente justificado, será aconselhável um acompanhamento cuidadoso, particularmente, durante o início do tratamento ou período da titulação de dose (vide **ADVERTÊNCIAS**). MITRUL pode aumentar os efeitos do álcool, barbitúricos e outros depressivos do SNC. Antidepressivos tricíclicos podem bloquear a ação anti-hipertensiva da guanetidina e compostos de ação semelhante. Antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de convulsão em pacientes recebendo tramadol (ULTRAM® [comprimidos de HCl de tramadol, Ortho-McNeil Pharmaceutical] ou ULTRACET® [comprimidos de HCl de tramadol e acetaminofeno, Ortho-McNeil Pharmaceutical]).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

MITRUL® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° a 30°C).

MITRUL® 15mg tem validade de 24 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

As cápsulas de liberação prolongada de MITRUL estão disponíveis nas potências de 15 mg, embaladas em blisters de 2, 5 e 10. cápsulas. As cápsulas de 15mg são laranja/laranja e possuem um relevo em tinta azul com “15mg” no corpo e uma faixa tracejada na tampa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose adulta recomendada para a maioria dos pacientes é uma (1) cápsula de 15mg de MITRUL (Cápsulas de Liberação Prolongada de cloridrato de ciclobenzaprina), administrada uma vez ao dia. Alguns pacientes podem exigir até 30mg/dia. , administrados como duas (2) cápsulas de 15mg de MITRUL, administradas uma vez ao dia.

Recomenda-se que as doses sejam administradas aproximadamente no mesmo horário, todos os dias.

O uso de MITRUL durante períodos maiores de duas ou três semanas não é recomendado (vide **INDICAÇÕES**).

*Considerações de Dosagem para Populações de Paciente Especiais:* MITRUL não deve ser usado nos idosos ou em pacientes com função hepática prejudicada. (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

*Reações adversas mais comuns ocorridas nos estudos clínicos:*

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao MITRUL em 253 pacientes em 2 estudos clínicos. MITRUL foi estudado em dois estudos clínicos de idênticos desenhos, duplo-cegos, grupo-paralelos, placebo-controlados, ativo-controlados [veja em Estudos clínicos (2)]. A população do estudo foi composta por pacientes com espasmos musculares associados a condições musculoesqueléticas dolorosas, agudas. Pacientes recebendo MITRUL 15mg ou 30 mg via oral, uma vez ao dia, ciclobenzaprina de liberação imediata 10mg três vezes ao dia, ou placebo, por 14 dias.

As reações adversas mais comuns (incidência  $\geq 3\%$  em qualquer grupo e maior que placebo) foram boca seca, tontura, fadiga, constipação, náusea, dispepsia e sonolência (vide tabela 1).

**Tabela 1: Incidência das Reações Adversas Mais Comuns Ocorrendo em  $\geq 3\%$  dos Indivíduos em Qualquer Grupo de Tratamento nos Dois Estudos de Fase 3, Duplo-Cegos de MITRUL**

|             | MITRUL 15mg<br>N = 127 | MITRUL 30mg<br>N = 125 | Placebo<br>N = 128 |
|-------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| Boca seca   | 6%                     | 14%                    | 2%                 |
| Tontura     | 3%                     | 6%                     | 2%                 |
| Fadiga      | 3%                     | 3%                     | 2%                 |
| Constipação | 1%                     | 3%                     | 0%                 |
| Sonolência  | 1%                     | 2%                     | 0%                 |
| Náusea      | 3%                     | 3%                     | 1%                 |
| Dispepsia   | 0%                     | 4%                     | 1%                 |

*Reações adversas adicionais dos estudos clínicos ou experiência pós-comercialização*

As seguintes reações adversas foram reportadas nos estudos clínicos ou experiência pós-comercialização com MITRUL, ciclobenzaprina de liberação imediata, ou antidepressivos tricíclicos. Devido a estes eventos serem reportados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar a veracidade da frequência ou estabelecer a relação causal com a exposição à droga.

Reações adversas que foram relatadas em 1% a 3% dos pacientes foram: fadiga/cansaço, astenia, náusea, constipação, dispepsia, paladar desagradável, visão embaçada, cefaleia, nervosismo e confusão.

As seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização (MITRUL ou ciclobenzaprina de liberação controlada), em estudos clínicos de ciclobenzaprina de liberação controlada (com uma incidência <1%), ou em experiência pós-comercialização com outras drogas tricíclicas:

*Geral:* Síncope; mal-estar, dor torácica; edema.

*Cardiovascular:* Taquicardia; arritmia; vasodilatação; palpitação; hipotensão, hipertensão; infarto do miocárdio; bloqueio cardíaco; derrame.

*Digestivo:* Vômito; anorexia; diarreia; dor gastrointestinal; gastrite; sede; flatulência; edema da língua; função hepática anormal e relatos raros de hepatite, icterícia e colestase, íleo paralítico, descoloração da língua; estomatite; inchaço da parótida.

*Endócrina:* Síndrome de secreção inapropriada de ADH (hormônio anti-diurético).

*Hemática e Linfática:* Púrpura; depressão da medula óssea; leucopenia; eosinofilia; trombocitopenia.

*Hipersensibilidade:* Anafilaxia; angioedema; prurido; edema facial; urticária; exantema ou *rash* cutâneo.

*Metabólica, Nutricional e Imune:* Elevação e diminuição dos níveis de açúcar sanguíneo; ganho ou perda de peso.

*Musculoesquelética:* Fraqueza local, mialgia.

*Sistema Nervoso e Psiquiátrica:* Convulsões, ataxia; vertigem; disartria; tremores; hipertonia; convulsões; espasmo muscular; desorientação; insônia; humor depressivo; sensações anormais; ansiedade; agitação; psicose; pensamento e sonho anormais; alucinações; excitação; parestesia; diplopia; síndrome serotoninérgica, libido diminuída ou elevada; marcha anormal; delírios; comportamento agressivo; paranóia; neuropatia periférica; paralisia de Bell; alteração nos padrões de EEG; sintomas extrapiramidais.

*Respiratório:* Dispneia.

*Pele:* Sudorese, fotossensibilização; alopecia.

*Sentidos Especiais:* Ageusia; zumbido.

*Urogenital:* Aumento da frequência e/ou retenção urinária, micção prejudicada, dilatação do trato urinário; impotência; inchaço testicular; ginecomastia; aumento da mama; galactorreia.

#### MITRUL 15mg

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### **ABUSO E DEPENDÊNCIA DO MEDICAMENTO**

Similaridades farmacológicas entre os medicamentos tricíclicos exigem que certos sintomas de retirada sejam considerados quando o MITRUL (Cápsulas de Liberação Prolongada de Cloridrato de Ciclobenzaprina) for administrado, mesmo que eles não tenham sido relatados como ocorrendo com esse medicamento. Cessaçã abrupta do tratamento após administração prolongada raramente pode produzir náusea, cefaleia e mal-estar. Não são indicativos de vício.

#### **10. SUPERDOSE**

Embora raras, mortes podem ocorrer a partir de superdosagem com MITRUL. Ingestão múltipla de medicamento (incluindo álcool) é comum em superdose de ciclobenzaprina deliberada. **Como o controle da superdose é complexo e mutável, é recomendado que o médico contate um centro de controle de envenenamento para informações atuais sobre tratamento.**

**"Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações."** Sinais e sintomas de toxicidade podem se desenvolver rapidamente após a superdose de ciclobenzaprina; portanto, monitoramento hospitalar é exigido o mais rápido possível. A LD<sub>50</sub> oral aguda de ciclobenzaprina é de aproximadamente 338 e 425mg/kg nos camundongos e ratos, respectivamente.

#### **Manifestações**

Os efeitos mais comuns associados com superdose de ciclobenzaprina são sonolência e taquicardia. Manifestações menos frequentes incluem tremor, agitação, coma, ataxia, hipertensão, fala enrolada, confusão, tontura, náusea, vômito e alucinações. Manifestações raras, mas potencialmente críticas, de superdosagem são parada cardíaca, dor torácica, disritmias cardíacas, hipotensão severa, convulsões e síndrome neuroléptica maligna. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo QRS ou largura, são indicadores clinicamente significativos de toxicidade por ciclobenzaprina. Outros efeitos potenciais de superdosagem incluem quaisquer sintomas listados em **REAÇÕES ADVERSAS**.

#### **Controle**

##### **Geral**

**Como o controle da superdose é complexo e mutável, é recomendado que o médico contate um centro de controle de envenenamento para informações atuais sobre tratamento.**

A fim de proteger contra as manifestações raras, mas potencialmente críticas descritas acima, obter um ECG e iniciar imediatamente monitoramento cardíaco. Proteger as vias aéreas do paciente, estabelecer um cateter intravenoso e iniciar a descontaminação gástrica. Observação com monitoramento cardíaco e observação com relação a sinais do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, disritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e convulsões é necessária. Se sinais de toxicidade ocorrerem a qualquer momento durante esse período, monitoramento estendido é exigido. O monitoramento dos níveis plasmáticos do medicamento não deve guiar o controle do paciente. Diálise é provavelmente sem valor devido às baixas concentrações plasmáticas do medicamento.

#### **Descontaminação Gastrointestinal**

Todos os pacientes com suspeita de uma superdose com MITRUL devem receber descontaminação gastrointestinal. Esta deve incluir lavagem gástrica com grande volume, seguida por carvão ativado. Se a consciência estiver prejudicada, as vias aéreas devem estar seguras antes da lavagem e emese é contraindicada.

#### **Cardiovascular**

Uma duração QRS de derivação de membro máxima de 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da severidade da superdose. Alcalinização sérica, a um pH de 7,45 a 7,55, usando bicarbonato de sódio intravenoso e hiperventilação (conforme necessária), deve ser instituída para pacientes com disritmias e/ou expansão de QRS. Um pH > 7,60 ou um pCO<sub>2</sub> < 20 mmHg é indesejável.

Disritmias não-responsivas à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, bretilo ou fenitoína. Antiarrítmicos do Tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo, quinidina, disopirâmida e procainamida).

#### **SNC**

Em pacientes com depressão do SNC, intubação antecipada é aconselhada devido ao potencial de deterioração abrupta. Convulsões devem ser controladas com benzodiazepinas ou, se estes forem ineficazes, outros anticonvulsivos (por exemplo, fenobarbital, fenitoína). Fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco à vida que foram não-responsivos a outras terapias e, então, apenas em consulta estrita com um centro de controle de envenenamento.

#### **Acompanhamento Psiquiátrico**

Já que superdosagem é muitas vezes deliberada, os pacientes podem tentar suicídio através de outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser adequada.

#### **Controle Pediátrico**

Os princípios do controle da superdosagem em criança e adultos são semelhantes. É fortemente recomendado que o médico entre em contato com o centro de controle de envenenamento local para tratamento pediátrico específico.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

#### **DIZERES LEGAIS**

##### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**MS - 1.2214.0093**

Resp Téc.: Marcia da Costa Pereira  
CRF-SP nº 32.700

Fabricado por:  
Aptalis Pharmatech, Inc.  
Vandalia, Ohio 45377  
Estados Unidos

Importado por:  
**ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.**  
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias,, 3400  
Pindamonhangaba - SP  
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27  
Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (20/03/2015)**

BU\_01\_PS –



## Histórico de Alteração da Bula<sup>20</sup>

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas  |                                |   |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|--------------------------------|---|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula <sup>21</sup>  | Versões (VP/VPS) <sup>22</sup> | Apresentações relacionadas <sup>23</sup>  |
| 17/11/2014                    | 1033910148    | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12        | NA   | NA               | NA      | 17/11/2014        | SUBMISSÃO INICIAL<br><u>BULA PACIENTE</u><br><br>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?<br><br>Dizeres Legais<br><br><u>BULA PROFISSIONAL</u><br><br>3. Características farmacológicas<br><br>4. Contraindicações<br><br>5. Advertências e Precauções<br><br>9. Reações adversas<br><br>Dizeres Legais | VP/VPS: 349077                 | Cápsula gelatinosa dura contendo grânulos de liberação prolongada 15 mg: embalagem com 2, 5, 10 ou 20 |
| 20/03/2015                    |               | 10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA   | NA               | NA      | 20/03/2015        | <u>BULA PACIENTE</u><br>Dizeres Legais<br><br><u>BULA PROFISSIONAL</u><br>Dizeres Legais   | VP/VPS: 349077.00              | Cápsula gelatinosa dura contendo grânulos de liberação prolongada 15 mg: embalagem com 2, 5 ou 10     |

<sup>20</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>21</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- ☐ IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- ☐ APRESENTAÇÕES
- ☐ COMPOSIÇÃO
- ☐ PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- ☐ COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- ☐ QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?



- ☐ ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ☐ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- ☐ O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- ☐ INDICAÇÕES
- ☐ RESULTADOS DE EFICÁCIA
- ☐ CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- ☐ CONTRA-INDICAÇÕES
- ☐ ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- ☐ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- ☐ CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- ☐ POSOLOGIA E MODO DE USAR
- ☐ REAÇÕES ADVERSAS
- ☐ SUPERDOSE
- ☐ DIZERES LEGAIS

<sup>22</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>23</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.