

Ref.: RF315606/11

Reg.ISP N°:F-19467/12

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Mitrul cápsulas de liberación prolongada 15 mg y 30 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

05 JUN 2012

N° Ref.: RF315606/11
N° Registro: F-19467/12
Firma Profesional:

COMPOSICION

Cada Cápsula de liberación prolongada contiene:

Clorhidrato de Ciclobenzaprina

15,0 mg

Excipientes: Esfera de Azúcar, Opadry Clear YS-1-7006, Etilcelulosa, Dietil Ftalato, Gelatina

Cada Cápsula de liberación prolongada contiene:

Clorhidrato de Ciclobenzaprina

30,0 mg

Excipientes: Esfera de Azúcar, Opadry Clear YS-1-7006, Etilcelulosa, Dietil Ftalato, Gelatina

DESCRIPCION

Miorrelajante.

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 cardiaca en animales

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FARMACOCINÉTICA****Absorción**

En un estudio de dosis única que incluyó hombres adultos sanos (n=15), las proporciones ajustadas por dosis de las medias aritméticas de AUC_{0-168} y $AUC_{0-\infty}$ indicaron que la exposición a 30 mg de ciclobenzaprina fue alrededor de 16% y 10% más alta que a la de 15 mg, respectivamente. Las proporciones ajustadas por dosis de las medias aritméticas de C_{max} indicaron que la concentración plasmática pico para la dosis de 30 mg fue alrededor del 20% más alta que con 15 mg. Las vidas medias y el tiempo hasta la concentración plasmática pico de ciclobenzaprina fueron similares para ambas concentraciones. Estos datos se resumen a continuación.

Tabla 1: Resumen de parámetros farmacocinéticos en individuos adultos sanos

Parámetro Media + SD	(N=15) 15 mg	(N=14) 30 mg
AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	318.3 + 114.7	736.6 + 259.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	354,1 + 119,8	779,9 + 277,6
C_{max} (ng/ml)	8,3 + 2,2	19,9 + 5,9
T_{max} (hs)	8,1 + 2,9	7,1 + 1,6
$T_{1/2}$ (hs)	33,4 + 10,3	32,0 + 10,1

SD = desvío estándar

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

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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 especialesAncianos

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.

Tabla 2. Resumen de parámetros farmacocinéticos de las cápsulas de liberación prolongada de ciclobenzaprina 30 mg, por grupo de edad

Parámetro	18 a 45 años (N=18)	65 a 75 años (N=17)
Media + SD	30 mg QD	30 mg QD
AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/ml)	715,1 + 264,2	945,9 + 255,2
AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	751,2 + 271,5	1055,2 + 301,9
C _{max} (ng/ml)*	19,2 + 5,6	19,2 + 5,1

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

T_{max} (hs)*	6,8 + 1,9	8,5 + 2,3
$t_{1/2}$ (hs)	32,4 + 8,1	49,0 + 8,3
*medido a lo largo de todo el período de 24 horas SD = desvío estándar		

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 evaluó en dos estudios controlados con placebo, en grupos paralelos, doble ciego, de diseño idéntico. Las cápsulas de ciclobenzaprina 15 mg y 30 mg se administraron una vez por día en pacientes con espasmos musculares asociados a patologías músculo-esqueléticas 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 3. Calificación del individuo de la utilidad del medicamento – Estudio 1105

	Día 4		Día 14	
	Cantidad de individuos (%)		Cantidad de individuos (%)	
	Placebo (N = 64)	CMR 30 mg (N = 64)	Placebo (N = 64)	CMR 30 mg (N = 64)
Excelente	1 (1,6%)	3 (4,7%)	12 (18,8%)	15 (23,4%)
Muy bueno	5 (7,8%)	13 (20,3%)	9 (14,1%)	19 (29,7%)
Bueno	15 (23,4%)	22 (34,4%)	10 (15,6%)	15 (23,4%)
Regular	24 (37,5%)	20 (31,3%)	16 (25,0%)	10 (15,6%)
Malo	10 (15,6%)	5 (7,8%)	9 (14,1%)	4 (6,3%)
Faltante	9 (14,1%)	1 (1,6%)	8 (12,5%)	1 (1,6%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4. Calificación del individuo de la utilidad del medicamento - Estudio 1106

	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 (3,2%)	10 (15,6%)	13 (20,6%)
Muy bueno	10 (15,6%)	12 (19,0%)	12 (18,8%)	21 (33,3%)
Bueno	14 (21,9%)	21 (33,3%)	13 (20,3%)	9 (14,3%)
Regular	16 (25,0%)	17 (27,0%)	14 (21,9%)	10 (15,9%)
Malo	19 (29,7%)	6 (9,5%)	12 (18,8%)	5 (7,9%)
Faltante	4 (6,3%)	5 (17,9%)	3 (4,7%)	5 (7,9%)

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.

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.~~

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 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

MITRUL no se debe utilizar en los ancianos o en pacientes con función hepática deteriorada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (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

MITRUL está estrechamente relacionado con los antidepresivos tricíclicos, por ej., amitriptilina e imipramina. En estudios de corto plazo para indicaciones distintas del espasmo muscular asociado a patologías músculoesqueléticas agudas, y generalmente en dosis un tanto mayores que las recomendadas para el espasmo músculoesquelético, han tenido lugar algunas de las reacciones más graves del sistema nervioso central observadas con los antidepresivos tricíclicos.

Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos producen arritmias como: taquicardia sinusal, y prolongación del tiempo de conducción que pueden llevar al infarto de miocardio y al ACV. MITRUL puede aumentar los efectos del alcohol, barbitúricos y otros depresores del SNC.

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 individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. 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 ancianos.

PRECAUCIONES**Generales**

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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.

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

Información para los pacientes MITRUL, especialmente al ser utilizado con alcohol u otro depresor del SNC, puede afectar las capacidades mentales y/o físicas necesarias para desempeñar tareas riesgosas, tales como operar maquinaria o manejar un vehículo.

Interacciones medicamentosas

MITRUL puede tener interacciones de riesgo de vida con los inhibidores de la MAO. 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En ratas tratadas con ciclobenzaprina por hasta 67 semanas con dosis de aproximadamente 5 a 40 veces la dosis humana máxima recomendada, se observaron hígados pálidos, a veces agrandados, y hubo una vacuolización hepatocítica con lipodosis relacionada a la dosis. En los grupos de dosis más altas, este cambio microscópico se observó 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. Ciclobenzaprina no afectó el comienzo, el índice o la distribución de neoplasias en un estudio de 81 semanas en ratones, ni en un estudio de 105 semanas en ratas. A dosis orales de hasta 10 veces la dosis humana, ciclobenzaprina no afectó en forma negativa el desempeño reproductivo o la fertilidad de ratas macho o hembra.

Ciclobenzaprina no demostró actividad mutagénica en ratones macho con dosis de hasta 20 veces la dosis humana.

Estudios de mutagénesis, usando sistemas bacterianos y mamíferos para mutaciones puntuales y efectos citogénicos, no han suministrado evidencia de potencial mutagénico para ciclobenzaprina. El estudio de micronúcleos óseos de ratón *in vivo*, la evaluación

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

de aberraciones cromosómicas en células CHO (ovario de hámster chino), y el ensayo de mutación inversa de microsomas mamíferos fueron negativos.

Embarazo

Embarazo Categoría B de la FDA: Se han realizado estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos con dosis de hasta 20 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de daño a la fertilidad o daño al feto por la ciclobenzaprina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados 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.

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

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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes en dos estudios de eficacia clínica que duraron 14 días y en el estudio de farmacocinética con dosis repetidas que duró 7 días se presentan en las Tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5: Índice de las reacciones adversas más comunes que tienen lugar en $\geq 3\%$ de los individuos en cualquier grupo de tratamiento en los dos estudios de Fase 3, a doble ciego de ciclobenzaprina.

	Ciclobenzaprina 15 mg N=127	Ciclobenzaprina 30 mg N=126	Placebo N=128
Sequedad de boca	6%	14%	2%
Mareos	3%	6%	2%

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Fatiga	3%	3%	2%
Constipación	1%	3%	0%
Somnolencia	1%	2%	0%
Náuseas	3%	3%	1%
Dispepsia	0%	4%	1%

Tabla 6: Índice de las reacciones adversas más comunes que tienen lugar en $\geq 3\%$ de los individuos en cualquier grupo de tratamiento en el estudio de farmacocinética de 7 días con ciclobenzaprina.

	ciclobenzaprina 30 mg N = 36
Somnolencia	100%
Sequedad de boca	58%
Dolor de cabeza	17%
Mareos	19%
Visión borrosa	3%
Náuseas	8%
Disgeusia	6%
Palpitaciones	6%
Temblor	6%
Garganta seca	8%
Acné	6%
Alteración en la atención	6%
Insomnio	0

En un programa de vigilancia post-comercialización (7607 pacientes tratados con ciclobenzaprina 10 mg tres veces al día), las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron somnolencia, sequedad de la boca y mareos. El índice de estas reacciones adversas comunes fue menor en el programa de vigilancia que en los estudios clínicos controlados:

Tabla 7. Reacciones adversas más comunes del programa de vigilancia post-comercialización

	Estudios clínicos ciclobenzaprina 10 mg tres veces al día	Programa de vigilancia ciclobenzaprina 10 mg tres veces al día
Somnolencia	39%	16%
Sequedad de la boca	27%	7%
Mareos	11%	3%

Entre las reacciones adversas menos frecuentes, no hubo diferencias considerables en los índices entre los estudios clínicos controlados y el programa de vigilancia. Las reacciones adversas que fueron informadas entre el 1% y el 3% de los pacientes

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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.

Cardiovasculares: Taquicardia; arritmia; vasodilatación; palpitación; hipotensión.

Digestivas: Vómitos; anorexia; diarrea; dolor abdominal; gastritis; sed; flatulencia; edema de lengua; función hepática anormal. Más raramente se han informado hepatitis, ictericia, y colestasis.

Hipersensibilidad: Anafilaxis; angioedema; prurito; edema facial; urticaria; exantema.

Músculo-esqueléticas: Debilidad.

Sistema nervioso y psiquiátricas: Crisis epilépticas, ataxia; vértigo; disartria; temblores; hipertonía; convulsiones; calambres musculares; desorientación; insomnio; depresión; sensaciones anormales; ansiedad; agitación; psicosis, pensamientos y sueños anormales; alucinaciones; excitación; parestesia; diplopía.

Cutáneas: Sudoración.

Sentidos especiales: Ageusia; tinnitus.

Urogenitales: Aumento de la frecuencia urinaria y/o retención.

Relación causal desconocida:

Otras reacciones, informadas pocas veces para ciclobenzaprina bajo circunstancias donde una relación causal no se pudo establecer o informar para otros fármacos tricíclicos, se enumeran para que sirvan como información para alertar a los médicos:

Cuerpo en su totalidad: Dolor torácico; edema.

Cardiovasculares: Hipertensión; infarto de miocardio; bloqueo cardíaco; ACV.

Digestivas: Íleo paralítico, decoloración de la lengua; estomatitis; parotiditis.

Endocrinas: Síndrome de secreción inadecuada de HAD.



MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

Metabólicas, Nutricionales e Inmunológicas: Elevación y disminución de los niveles de azúcar en sangre; aumento o pérdida de peso.

Músculo-esqueléticas: Mialgia.

Sistema nervioso y psiquiátricas: 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: Fotosensibilización; alopecia.

Urogenitales: 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. 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**

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF315606/11

Reg.ISP N°:F-19467/12

MITRUL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 15 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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.

CONSERVACIÓN:

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

