



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX -2021-38552242-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-38552242-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita el nuevo proyecto de prospectos e información para el paciente de la Especialidad Medicinal denominada MITRUL / CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA 15 mg – 30 mg; autorizado por el Certificado N° 57.598 y Disposición N° 0533/15.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Ley N° 16.463 y del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MITRUL / CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, CLORHIDRATO DE CICLOBENZAPRINA 15 mg – 30 mg; el nuevo proyecto de prospectos obrante en los documentos: IF-2022-00827571-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en los documentos: IF-2022-00828041-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.598, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX -2021-38552242-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta bajo receta

**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 ciclobenzaprina clorhidrato 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 CLÍNICA

### Mecanismo de acción

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 debido a enfermedad del sistema nervioso central. En modelos animales, ciclobenzaprina redujo o suprimió la hiperactividad músculo-esquelética. 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 ( $\gamma$ ) como alfa ( $\alpha$ ). 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

## **Farmacocinética**

### Absorción

Tras la administración de dosis única de ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 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 ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada .

Un estudio realizado en individuos adultos sanos (n=15) sobre los efectos de los alimentos utilizando una dosis única de ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada de 30 mg demostró un aumento estadísticamente significativo en la biodisponibilidad cuando se administró con alimentos 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 alimentos. Sin embargo, no se observó ningún efecto en  $T_{max}$  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.

Cuando los contenidos de las cápsulas de ciclobenzaprina clorhidrato se administraron espolvoreándolos en puré de manzana, resultó ser bioequivalente a la misma dosis administrada como una cápsula intacta

En un estudio de dosis múltiples, utilizando ciclobenzaprina clorhidrato 30 mg cápsulas de liberación prolongada 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 clorhidrato cápsulas de liberación prolongada.

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes de edad avanzada

Luego de la administración de una dosis de ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de

liberación prolongada, 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 de entre 18 y 45 años (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 evaluó en dos estudios doble-ciego, de grupos paralelos, controlados con activo y controlados con placebo de diseño idéntico de de ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 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)	Clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada 30 mg (N = 64)	Placebo (N = 64)	Clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada 30 mg (N = 64)
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)	Ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 15 mg (N = 63)	Placebo (N = 64)	Ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 15 mg (N = 63)
Excelente	1 (2%)	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 (8%)	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 clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada 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 paciente 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 clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada 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 paciente.

## DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Indicar a los pacientes que traguen las cápsulas de MITRUL intactas. Alternativamente, el contenido de la cápsula puede espolvorearse sobre puré de manzana y luego tragarse. Este método es apropiado sólo para los pacientes que sean capaces de tragar correctamente el puré sin masticar. No se ha probado con otros alimentos, y no debe sustituirse el puré de manzana.

Indicar al paciente que:

- Espolvoree el contenido de la cápsula en una cucharada de puré de manzana y consúmalo de inmediato sin masticar.
- Se enjuague la boca para asegurarse de haber tragado todo el contenido.
- Deseche la cápsula de MITRUL luego de espolvorear el contenido en el puré de manzana.

*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 crisis hiperpiréticas, convulsiones y muerte 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), anomalías 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 justificado, 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 Clínica].

### ***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 Clínica].

### ***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**

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

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].

## TOXICOLOGIA PRECLINICA

### ***Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad***

#### Carcinogénesis

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones CD1 y ratas Sprague-Dawley con ciclobenzaprina vía oral para evaluar su potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogenicidad de 81 semanas, se observó un hemangiosarcoma metastásico en 3 de 21 ratones macho a 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis humana recomendada (MRHD) de 30/día sobre la base de mg/m<sup>2</sup>). En un estudio de carcinogenicidad de 105 semanas, se observó un astrocitoma maligno en 3 de 50 ratas macho a 10 mg/kg/día (3 veces la MRHD sobre la base de mg/m<sup>2</sup>). No hubo hallazgos de tumores en ratas o ratones hembra.

#### Mutagénesis

Ciclobenzaprina HCl no fue mutagénico ni 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 (CHO) y ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

#### Alteración de la fertilidad

Ciclobenzaprina HCl cuando se administró 70 y 14 días antes del apareamiento con ratas machos y hembras, respectivamente, 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 (aproximadamente 6,5 veces la MRHD sobre la base de mg/m<sup>2</sup>).

### ***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/m<sup>2</sup>), hubo hallazgos en el hígado que consistían en vacuolización midzonal con lipidosis en machos, e hipertrofia hepatocítica midzonal y centrilobular en hembras. Además, 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/m<sup>2</sup>) 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.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Los datos disponibles de los informes de casos con el uso de clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada en el embarazo no han identificado un riesgo asociado a fármacos de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En ratas, se observó una disminución en el peso corporal de las crías y la supervivencia a dosis de ciclobenzaprina  $\geq 10$  mg / kg / día

(aproximadamente  $\geq 3$  veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 30 mg / día), cuando se administra por vía oral durante el embarazo y la lactancia (ver Datos). Se desconoce el riesgo basal estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo basal de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### Datos

Datos de estudios realizados con animales

No se informaron efectos embriofetales adversos después de la administración oral de ciclobenzaprina durante la organogénesis a ratones y conejos a dosis maternas de hasta 20 mg / kg / día (aproximadamente 3 y 15 veces la MRHD, respectivamente, en mg / m<sup>2</sup>). La toxicidad materna caracterizada por una disminución del aumento de peso corporal se observó solo en ratones con la dosis más alta probada de 20 mg / kg / día.

La disminución del peso corporal y la supervivencia de las crías se informaron en un estudio prenatal y postnatal en el que las ratas preñadas se trataron por vía oral con ciclobenzaprina durante el embarazo y la lactancia con dosis maternas de 10 y 20 mg / kg / día (aproximadamente 3 y 6 veces la MRHD en base a un mg / m<sup>2</sup>). La toxicidad materna, caracterizada por una disminución del aumento de peso corporal, se observó solo con la dosis más alta probada de 20 mg / kg / día.

#### **Lactancia**

##### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de ciclobenzaprina en la leche humana o animal, los efectos en un lactante o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de MITRUL de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido al fármaco o a la afección materna subyacente.

#### **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 Farmacología Clínica].

#### **Insuficiencia hepática**

No se recomienda el uso de MITRUL en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. [Ver Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica]

#### **ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS**

##### *Dependencia*

Las similitudes farmacológicas entre las drogas tricíclicas requieren que se consideren ciertos síntomas de abstinencia cuando se administra MITRUL, aunque no se haya informado que se produzcan con este fármaco. La cesación abrupta del tratamiento

después de una administración prolongada puede producir esporádicamente náuseas, dolor de cabeza y malestar. Estos no son indicativos de adicción.

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones clínicamente significativas se describen con mayor detalle en otras secciones.

- Síndrome de serotonina [*ver Advertencias y Precauciones*]
- Efectos cardiovasculares adversos [*ver Advertencias y Precauciones*]

### *Experiencia en ensayos clínicos*

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 clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada en 253 pacientes en 2 ensayos clínicos. Se estudió en dos ensayos doble-ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo, controlados con activo de diseño idéntico [*Ver Estudios Clínicos*]. La población de estudio se compuso de pacientes con espasmos musculares asociados con condiciones músculo-esqueléticas dolorosas y agudas. Los pacientes recibieron 15 mg o 30 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina cápsulas de liberación prolongada 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 3).

Tabla 3: 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 ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada.

	Placebo N=128	Ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 15 mg N=127	Ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 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%

\* Ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 15 mg una vez por día, ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada 30 mg una vez por día, o comprimidos de ciclobenzaprina de liberación inmediata 3 veces por día

### **Experiencia poscomercialización**

Se han informado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o experiencia poscomercialización con ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada, 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 (ciclobenzaprina clorhidrato cápsulas de liberación prolongada o ciclobenzaprina IR), en estudios clínicos de ciclobenzaprina IR (incidencia <1%), o en la experiencia poscomercialización con otros fármacos tricíclicos:

*Generales:* 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, íleo paralítico, decoloración de la lengua; estomatitis; hinchazón parotídea.

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

*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;

hipertensión; 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.

## **SOBREDOSIS**

### ***Manifestaciones***

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.

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 pCO<sub>2</sub> < 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

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**

MIT\_CIC\_AR\_PI\_FDA (Jun20)\_Mar2021. 003

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 de la referencia: Jun-2020**

**Fecha de última revisión local: Mar-2021**

**MANTENER ESTE 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**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-38552242- MONTE VERDE - Prospecto - Certificado N57.598

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.01.04 14:54:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.04 14:54:39 -03:00

**Información para el paciente**  
**MITRUL®**  
**CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO**  
**Cápsulas de liberación prolongada 15 mg y 30 mg**

Venta bajo receta

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar MITRUL® y cada vez que se le vuelva a prescribir. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con el médico sobre su condición médica o su tratamiento.

**¿Qué es MITRUL®?**

MITRUL® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza junto con el descanso y la terapia física para el alivio del espasmo muscular asociado a patologías músculo-esqueléticas dolorosas agudas.

MITRUL® debe utilizarse únicamente durante dos o tres semanas. Se desconoce si MITRUL® es efectivo cuando se lo utiliza por períodos más largos.

Se desconoce si MITRUL es seguro y efectivo en niños.

**¿A quién no se le debe recetar MITRUL®?**

No tome MITRUL® si:

- es alérgico a la ciclobenzaprina o a cualquiera de los componentes de MITRUL®. Al final de este prospecto puede encontrar una lista completa de los componentes de MITRUL®.

Hable con su médico o busque asistencia médica de inmediato si tiene síntomas de una reacción alérgica, tales como:

- dificultad para respirar
  - urticaria
  - inflamación de la cara o de la lengua
  - prurito
- 
- toma ciertos antidepresivos, conocidos como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) o si han pasado 14 días o menos desde que dejó de tomar un inhibidor de la MAO. Consulte a su médico o farmacéutico para ver una lista de estos medicamentos si no está seguro.
  - ha sufrido recientemente un ataque cardíaco.
  - tiene problemas de ritmo cardíaco (arritmias).
  - tiene insuficiencia cardíaca.
  - tiene una tiroides hiperactiva (hipertiroidismo).

MIT\_CIC\_AR\_PIL\_FDA (jul20) Mar2021. 003

Comuníquese con su médico antes de tomar esta medicación si padece de alguna de las condiciones que aparecen anteriormente.

### **¿Qué debo comentarle a mi médico antes de tomar MITRUL®?**

**Antes de tomar MITRUL®, hable con su médico de todas sus afecciones clínicas, incluyendo:**

- si tiene antecedentes de problemas oculares, incluido glaucoma.
- si tiene problemas cardíacos o ha tenido un ataque cardíaco.
- si tiene problemas hepáticos.
- si tiene problemas para vaciar la vejiga (retención de orina).
- si está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si MITRUL® puede afectar a su bebé.
- si está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si MITRUL® pasa a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma el medicamento.

MITRUL® podría afectar la forma en la que otros medicamentos actúan, y otros medicamentos podrían afectar la forma en la que MITRUL® actúa.

**Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos aquellos que requieren prescripción y los de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

Dígale especialmente a su médico si toma:

- un medicamento para tratar la depresión, el humor, la ansiedad, trastornos psicóticos o del pensamiento.
- un medicamento para el dolor, llamado tramadol o meperidina.
- barbitúricos u otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (depresores del SNC).
- un medicamento para evitar los impulsos nerviosos (medicamentos anticolinérgicos).
- un medicamento para ayudar a dejar de fumar, llamado bupropión.
- un medicamento para la presión arterial, llamado verapamilo.

Consulte a su médico si no está seguro si toma alguno de estos medicamentos.

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico cuando reciba un nuevo medicamento.

### **¿Cómo debo tomar MITRUL®?**

- Tome MITRUL® exactamente tal como su médico se lo indicó.
- Su médico le dirá qué cantidad de MITRUL® debe tomar y cuándo.
- Su médico puede cambiarle la dosis de MITRUL®, si es necesario.

MIT\_CIC\_AR\_PIL\_FDA (jul20) Mar2021. 003

- . Tome MITRUL<sup>®</sup> aproximadamente a la misma hora todos los días.
- . Trague las cápsulas de MITRUL enteras.
- . Si presenta dificultad para tragar las cápsulas de MITRUL, informe a su médico. Él le puede recomendar la apertura de la cápsula y la mezcla de su contenido con puré de manzana. (ver las Instrucciones de Uso al final de este prospecto)
- . MITRUL<sup>®</sup> debe tomarse únicamente por cortos períodos de tiempo (hasta dos o tres semanas).
- . Si toma demasiado MITRUL<sup>®</sup>, llame a su médico o acérquese a la sala de emergencia del hospital más cercano.

### **¿Qué debo evitar mientras tomo MITRUL<sup>®</sup>?**

No debe tomar alcohol hasta no saber en qué forma lo afecta MITRUL<sup>®</sup>. Si toma MITRUL<sup>®</sup> con alcohol o con otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central, su pensamiento y sus tiempos de respuesta física pueden volverse más lentos.

No maneje, ni opere maquinarias, ni otro tipo de actividad peligrosa hasta saber cuánto lo afecta MITRUL<sup>®</sup>.

### **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de MITRUL<sup>®</sup>?**

Los efectos adversos más comunes de MITRUL<sup>®</sup> incluyen:

- . sequedad de la boca
- . mareos
- . fatiga
- . constipación
- . náuseas
- . malestar estomacal
- . somnolencia

**El síndrome de la serotonina** es una condición médica seria que puede suceder cuando MITRUL<sup>®</sup> se toma con otros medicamentos. Contacte a su médico o acérquese a la sala de emergencias más cercana si tiene una enfermedad muy grave o si tiene algunos o todos estos síntomas:

- . agitación, alucinaciones, coma u otros cambios en el estado mental.
- . problemas de coordinación o espasmos musculares (reflejos hiperactivos).
- . frecuencia cardíaca acelerada, presión arterial alta o baja.
- . sudoración o fiebre.
- . náuseas, vómitos o diarrea.
- . rigidez o tensión muscular.

**Con una frecuencia menor del 1% (según los ensayos clínicos) MITRUL puede causar efectos adversos graves que pueden provocarle un ataque cardíaco o un ACV.** . Comuníquese con su médico de inmediato o acérquese a la sala de emergencias más cercana si tiene:

MIT\_CIC\_AR\_PIL\_FDA (jul20) Mar2021. 003

- . Frecuencia cardíaca irregular o anormal (arritmias).
- . Frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia).

Hable con su médico si tiene alguno de estos efectos adversos que lo molestan o que no desaparecen.

Éstos no son todos los posibles efectos adversos de MITRUL<sup>®</sup>. Para mayor información, hable con su médico. Puede informar los efectos adversos al Departamento Científico: Tel.(011) 4509-7100.

### **Información general sobre el uso seguro y efectivo de MITRUL<sup>®</sup>.**

Los medicamentos a veces se recetan por motivos que no están incluidos dentro del prospecto con información para el paciente. No tome MITRUL<sup>®</sup> para una condición para la que no fue recetado. No le de MITRUL<sup>®</sup> a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.

Este prospecto con información para el paciente resume la información más importante acerca de MITRUL<sup>®</sup>. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitarle a su médico o farmacéutico, información de MITRUL<sup>®</sup> que está dirigida a los profesionales de la salud.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-123.*

**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 A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**¿Cuáles son los componentes de MITRUL<sup>®</sup>?**

### **COMPOSICIÓN**

*Cada Cápsula de liberación prolongada 15 mg contiene:*

Ciclobenzaprina Clorhidrato  
Esfera de Azúcar  
Etilcelulosa

MIT\_CIC\_AR\_PIL\_FDA (jul20) Mar2021. 003

Dietil ftalato  
Gelatina  
Dióxido de Titanio  
Polietilenglicol  
Óxido de Hierro Rojo  
Óxido de Hierro Amarillo  
HPMC  
TEKPRINT (Tinta Azul SB-6018)

*Cada Cápsula de liberación prolongada 30 mg contiene:*

Ciclobenzaprina Clorhidrato  
Esfera de Azúcar  
Etilcelulosa  
Dietil Ftalato  
Gelatina  
Dióxido de Titanio  
Polietilenglicol  
Rojo FDC 40  
Amarillo FD&C NRO6  
Colorante FD y C Azul NRO1  
Colorante FD y C Azul NRO2  
HPMC  
OPACOTE BLANCA S-1-7085

#### **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

#### **ALMACENAMIENTO**

Almacenar MITRUL<sup>®</sup> a temperatura no mayor a 25°C. Conserve MITRUL<sup>®</sup> en un recipiente bien cerrado y manténgalo fuera de la luz.

**MANTENGA MITRUL<sup>®</sup> Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR. 57598**

**PAÍS DE PROCEDENCIA: E.E. U.U.**

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

MIT\_CIC\_AR\_PIL\_FDA (jul20) Mar2021. 003

**LUGAR DE 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

**Fecha de última revisión de la referencia: Jun-2020**

**Fecha de última revisión local: Mar-2021**

## INSTRUCCIONES DE USO

Lea estas Instrucciones de uso antes de preparar su primera dosis de MITRUL<sup>®</sup> cápsulas mezclada con puré de manzana utilizando el método de espolvoreado de la cápsula, cada vez que renueve su receta y según sea necesario. Es posible que haya nueva información. Consulte al médico si tiene alguna pregunta sobre cómo mezclar o administrar una dosis de MITRUL<sup>®</sup> utilizando el método de espolvoreado de la cápsula.

### **Información importante:**

- **No mastique las cápsulas de liberación prolongada de MITRUL<sup>®</sup> ni los gránulos que están en las cápsulas.**
- El método de espolvoreado de la cápsula para mezclar el contenido de las cápsulas de MITRUL<sup>®</sup> con puré de manzana puede usarse para adultos que no pueden tragar las cápsulas. **No use ningún otro alimento en lugar del puré de manzana.**

### **Preparación de una dosis de MITRUL<sup>®</sup> utilizando el método de espolvoreado de la cápsula.**

Antes de preparar una dosis de MITRUL<sup>®</sup> mezclado con puré de manzana utilizando el método de espolvoreado de la cápsula, reúna el siguiente material:

- toallas de papel
- cuchara sopera
- puré de manzana
- taza con agua

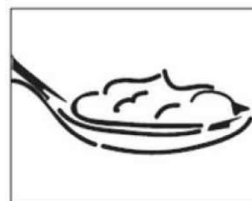
**Paso 1:** Elija una superficie de trabajo limpia y plana. Coloque una toalla de papel limpia sobre la superficie de trabajo. Luego coloque los otros materiales sobre la toalla de papel.

**Paso 2:** Lávese y séquese bien las manos.

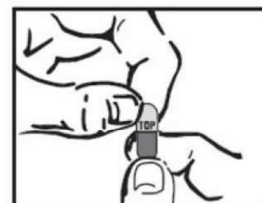
**Paso 3:** Verifique la dosis que le recetó médico. Saque la cantidad de cápsulas de MITRUL<sup>®</sup> necesarias para preparar su dosis. Colóquelas sobre la toalla de papel.

MIT\_CIC\_AR\_PIL\_FDA (jul20) Mar2021. 003

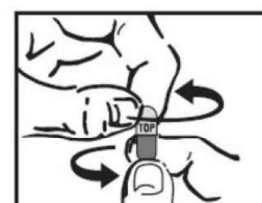
**Paso 4:** Coloque suficiente puré de manzana para llenar su cuchara. Coloque la cuchara sobre la toalla de papel.



**Paso 5:** Sostenga la cápsula de MITRUL® en posición vertical directamente sobre la cuchara. Sostenga cada extremo de la cápsula entre los dedos pulgares e índices.



**Paso 6:** Gire con cuidado ambos extremos de la cápsula MITRUL® en direcciones opuestas para abrirla. Tenga cuidado de no derramar el contenido de la cápsula.



**Paso 7:** espolvoree el contenido de la cápsula de MITRUL® sobre el puré de manzana.

- Verifique las cubiertas de las cápsulas para asegurarse de que estén vacías.
- Tire a la basura las cápsulas vacías.



**Si la dosis total prescrita es más de 1 cápsula, repita los pasos 5 a 7 para cada cápsula. No agregue más puré de manzana. Luego siga el resto de los pasos a continuación.**

**Paso 8:** Levante la cucharada y trague la mezcla del contenido de la cápsula de MITRUL® y del puré de manzana de inmediato. **No mastique la mezcla del contenido de la cápsula y el puré de manzana.**



**Paso 9:** Enjuague su boca con un sorbo de agua y trague para asegurarse de que se hayan ingerido todos los gránulos de la cápsula de MITRUL®.



**Paso 10:** Deseche el contenido de la cápsula MITRUL® y mezcla del puré de manzana no utilizado. No guarde contenido de la cápsula de MITRUL® ni mezcla de puré de manzana para su uso futuro.







República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-38552242- MONTE VERDE - inf. pacientes - Certificado N57.598

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.01.04 14:55:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.04 14:55:33 -03:00