

## Mionevrix

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos revestidos

carisoprodol 250 mg + dipirona 250 mg + associações

## **BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

### **I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **MIONEVRIX**

**carisoprodol 250 mg + dipirona 250 mg + associação**

#### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos: embalagens com 8 e 20 comprimidos.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Mionevrix contém:

cloridrato de piridoxina.....	100 mg
cloridrato de tiamina.....	50 mg
cianocobalamina.....	1000 mcg
dipirona monoidratada.....	250 mg
carisoprodol.....	250 mg

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, crospovidona, corante vermelho FDC nº. 3, corante vermelho FDC nº. 3 laca de alumínio, corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio, dióxido de silício, dióxido de titânio, eudragit, manitol, metilcelulose, macrogol e talco.

### **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Mionevrix é indicado como miorelaxante, antineurítico e antiálgico.

Mionevrix é destinado ao tratamento das condições musculoesqueléticas associadas à dor ou tensão muscular, sua formulação promove relaxamento muscular, analgesia e efeito antineurítico.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Mionevrix é um miorelaxante composto pelo carisoprodol, pela dipirona e por 3 vitaminas do complexo B (B1, B6 e B12).

Em estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado, grupo-paralelo e placebo-controlado foi determinada a eficácia e a segurança do uso de carisoprodol na dose de 250 mg, administrado 4 vezes ao dia, por um período de 7 dias, no tratamento de espasmos musculares de aparecimento agudo acompanhados de dor na região lombar. Dos pacientes acompanhados, 277 receberam carisoprodol e 285 receberam placebo. O uso de carisoprodol foi significativamente mais eficaz que o uso de placebo na impressão global de melhora dos sintomas relatados pelos pacientes (2.24 versus 1.7;  $P < 0,0001$ ) e no alívio da lombalgia (1.83 versus 1.12;  $P < 0,0001$ ). O início de melhora da sintomatologia de forma moderada ou importante foi de 3 dias com o uso de carisoprodol e de 6 dias com o uso de placebo ( $P < 0,0001$ ). Nenhum paciente do grupo carisoprodol descontinuou o tratamento em razão de tontura e não houve eventos adversos graves ou clinicamente significantes em exames laboratoriais ou sinais vitais (Ralph, 2008).

O uso oral de dipirona nas doses de 500 mg a 1 g (dose única ou divididas em 3 tomadas) mostrou-se eficaz para analgesia da dor neurológica crônica (Reynolds, 1992; Arellano & Sacristan, 1990; Hempel, 1986; von Szeged & Michos, 1988; Paeile & Gallardo, 1974).

O poder analgésico e antineurítico das vitaminas do complexo B é bem conhecido e descrito. A vitamina B12 isoladamente ou associada às vitaminas B1 e B6, quando comparadas a placebo em pacientes portadores de síndrome cervical apresentou eficácia analgésica significativamente maior, em especial quando houve associação das vitaminas (Schmitt, 1968).

Em estudo realizado com 29 pacientes, entre 17 e 49 anos de idade e portadores de distúrbios musculoesqueléticos, foi administrada associação medicamentosa contendo tiamina (50 mg), piridoxina (100 mg),

cianocobalamina (1000mg), dipirona (250 mg), carisoprodol (150 mg) e cafeína (30mg), por um período de 7 dias. Os pacientes eram portadores de uma das seguintes doenças: torcicolo, cervicalgia, tóraco-cervicalgia, ombro doloroso, dorsalgia, dorso-lombalgia, lombalgia, cialgia, distensão muscular e contusão muscular. Na avaliação global do tratamento, 79,3% dos pacientes apresentaram resultados ótimos ou bons em relação à melhora da sintomatologia. Efeitos colaterais se manifestaram em 6 (aproximadamente 20%) pacientes como tontura, vômitos, náuseas, desconforto epigástrico e sensação de calor facial. Os efeitos foram de natureza leve a moderada e desapareceram com a evolução terapêutica, não havendo necessidade de cuidados especiais ou interrupção do tratamento (Nascimento, 1981).

Arellano F & Sacristan JA: Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:617-619.

Hempel V: Pyrazolones in the treatment of postoperative pain. *Agents Actions* 1986; 19(suppl):331-337.

Nascimento CB, Coutinho Júnior N, Livi SP, Arnoldi EG. Utilização de uma associação de analgésico, miorrelaxante e vitaminas do complexo B em doenças degenerativas articulares, reumatismos extra-articulares e afecções traumáticas. *F Med* 1981; 83(3): 361-3.

Paeile C & Gallardo F: Analgesic activity of pentazocine and dipyron in ambulatory oral surgery patients. *J Oral Surg* 1974; 32:191-194.

Ralph L, Look M, Wheeler W, Sacks H. Double-blind, placebo-controlled trial of carisoprodol 250-mg tablets in the treatment of acute lower-back spasm. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2):551-8.

Reynolds JEF (ed): Martindale: The Extra Pharmacopoeia (electronic version). Micromedex, Inc. Denver, CO. 1992.

Schmitt HW. Treatment of cervical pain syndrome. *Die Medizinische Welt* 1968; 19:1196-8.

von Szeged AV & Michos N: Controlled single-blind clinical study of suprofen syrup versus metamizole syrup. *Arzneimittelforschung* 1986; 36:1110-1112.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

As vitaminas do complexo B são essenciais para o metabolismo de carboidratos e proteínas. As vitaminas do complexo B são absorvidas pelo processo de transporte ativo. São rapidamente eliminadas e não são armazenadas no organismo.

#### **CLORIDRATO DE PIRIDOXINA (VITAMINA B6):**

O cloridrato de piridoxina, convertido no organismo em fosfato de piridoxal, atua como coenzima de cerca de 60 enzimas, relacionadas em sua maioria, com o metabolismo de proteínas e aminoácidos. Desempenha papel importante na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA (ácido -gama-aminobutírico) e histamina. Participa de reações de degradação de aminoácidos, em que um dos produtos finais é a acetilcoenzima A, necessária à produção e síntese de proteínas, lipídios e acetilcolina. O fosfato de piridoxal atua como coenzima na primeira etapa da síntese de esfingosina, substância que ocupa posição chave no metabolismo dos esfingolipídios, componentes essenciais nas membranas celulares das bainhas de mielina. Uma vez que os esfingolipídios têm renovação metabólica muito rápida, a preservação da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso central requer síntese constante de esfingosina, dependente de piridoxina. O fosfato de piridoxal atua também como coenzima da lisil-oxidase, enzima que induz o entrelaçamento das fibrilas de colágeno, originando tecido conjuntivo elástico e resistente. O peso molecular da piridoxina é de 206.64. Após ingestão oral, o cloridrato de piridoxina atinge sua concentração máxima em torno de 1 hora. É absorvido na porção jejunal do tubo gastrointestinal por difusão passiva; sua metabolização é hepática e possui uma meia-vida de eliminação longa de aproximadamente 15 a 20 dias. Trinta e cinco a sessenta e três por cento da dose administrada são excretadas na urina e 2% pela bile.

#### **CLORIDRATO DE TIAMINA (VITAMINA B1):**

O cloridrato de tiamina é essencial para o metabolismo dos hidratos de carbono. Funciona como coenzima nas reações de descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico até acetil-coenzima A, ponte entre a glicólise anaeróbica e o ciclo do ácido cítrico, necessária para a síntese de proteínas e lipídios, assim como do neurotransmissor acetilcolina. Funciona também como coenzima na descarboxilação oxidativa do 2-oxoglutarato até succinato no ciclo do ácido cítrico. O cloridrato de tiamina age, ainda, como coenzima da transcetolase, que desempenha papel importante no ciclo da pentose fosfato. Esse ciclo representa uma via adicional à glicólise, para a utilização da glicose. É uma importante fonte de energia para diversos processos metabólicos, especialmente os de oxirredução nas mitocôndrias. O cloridrato de tiamina é absorvido no trato gastrointestinal por transporte ativo e quando em altas concentrações, sua absorção pode ocorrer por difusão passiva. O álcool inibe sua absorção. A absorção oral pode ser aumentada administrando o nitrato de tiamina em porções divididas junto com alimento. A absorção máxima, por via oral, é de 8 mg a 15 mg por dia. Sua biodisponibilidade após administração oral é de 5.3%. O cloridrato de tiamina sofre biotransformação hepática e é eliminado pela urina, quase inteiramente (80 a 96%), como metabólitos. Seu metabólito ativo é o pirofosfato de tiamina. O excesso é excretado nas formas íntegras e de metabólitos, também pela urina.

### **CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12):**

A cianocobalamina participa do metabolismo lipídico, glicídico e proteico e da produção de energia pelas células. É necessária às reações de transmetilação, tais como a formação de metionina, a partir da homocisteína, da serina a partir da glicina e a síntese de colina, a partir da metionina. Também toma parte na formação de bases pirimidínicas e no metabolismo de purina, além de estar envolvida na síntese do desoxirribosídeo do ácido nucleico. Favorece a regeneração de formas ativas de folato e a entrada do metilfolato nos eritrócitos. A cianocobalamina é essencial para o crescimento normal, a hematopoiese, produção de células epiteliais e manutenção da bainha de mielina no sistema nervoso central. A cianocobalamina é necessária sempre que houver reprodução celular e, conseqüentemente, quando ocorrer síntese de ácido nucleico. A cianocobalamina ou vitamina B<sub>12</sub> é absorvida no tubo digestivo, precisamente na região ileal na presença de cálcio, devido à presença do fator intrínseco gástrico, ou seja, uma glicoproteína. Além do fator intrínseco, a bile e o bicarbonato de sódio são necessários para a absorção da vitamina B12 pelo íleo. O complexo vitamina B<sub>12</sub>-fator intrínseco é transportado ativamente para a circulação em torno de 20% da ingestão. Pequenas quantidades de vitamina B12 também podem ser absorvidas independente do fator intrínseco por difusão simples. Uma vez absorvida, a cianocobalamina liga-se à beta-globulina plasmática chamada de transcobalamina II, sendo rapidamente removida do plasma e preferencialmente distribuída para o fígado, onde é armazenada em até 90%. O *turn over* da coenzima ativa é de 0.5 a 8 mcg diários. Sua eliminação principal é renal, em torno de 50 a 98%. Entre 1 e 3 mcg de vitamina B12 são excretados diariamente na bile. Até 50% dessa quantidade pode ser reabsorvida pela circulação enter-hepática. O início de sua ação terapêutica ocorre com 24 horas da primeira administração. Em adultos jovens, a concentração terapêutica varia entre 200 e 900 pg/mL. A cianocobalamina se difunde através da placenta e também aparece no leite materno.

Doses elevadas de piridoxina, tiamina e cianocobalamina, segundo numerosos relatos, exercem efeito antiálgico em casos de neuropatias dolorosas, além de favorecerem a regeneração das fibras nervosas lesadas.

### **DIPIRONA:**

A dipirona é um analgésico e antitérmico de ação central, consagrado pela sua eficiência e é indispensável num produto que objetiva tratar episódios dolorosos de curta duração como ocorre em processos miálgicos e nevrálgicos. A dipirona é uma pirazolona da classe dos anti-inflamatórios não-hormonais. A dipirona apresenta atividade analgésica, anti-inflamatória e anti-pirética. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da síntese de prostaglandinas E1 e E2, com redução da atividade da ciclooxigenase, da síntese de tromboxano e da agregação plaquetária induzida pelo ácido aracdônico. Sua potência como inibidor da síntese de prostaglandinas é similar à da aspirina e sua ação pode ser periférica e central, agindo no centro regulador hipotalâmico da temperatura para reduzir febre.

Devido à sua elevada solubilidade (maior que a aminopirina), a dipirona é rapidamente absorvida, determinando pronto alívio das manifestações dolorosas. A dipirona é uma pró-droga que é absorvida e metabolizada no trato intestinal em seu metabólito ativo, o 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que, por sua vez, é metabolizado no fígado a um segundo metabólito ativo, o 4-aminoantipirina (4-AA). Sua absorção não é influenciada pela ingestão de comida. No plasma, a ligação com proteínas ocorre com 58% do 4-MAA e 48% do 4-AA circulante. O início da resposta terapêutica ocorre com 30 minutos e seu pico de

concentração é atingido entre 1 e 2 horas. O pico de concentração de seu metabólito ativo, o 4-MAA, é de 11 mcg/mL com a administração oral de 750 mg de dipirona, e seu volume de distribuição é de 40 L. Outros metabólitos inativos são o 4-formil-aminoantipirina (4-FAA) e o 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). Os 4 metabólitos da dipirona são encontrados no líquido céfalo-raquidiano em doses correlatas às doses plasmáticas. A dipirona apresenta excreção renal. Os metabólitos são excretados na urina, principalmente sob as formas de 4-FAA e 4-AcAA. A meia-vida de eliminação do metabólito 4-MAA é de 2 a 4 horas e do metabólito 4-AA é de 4 a 5 horas.

#### **CARISOPRODOL:**

O carisoprodol é um relaxante muscular esquelético de ação central, quimicamente relacionado ao meprobamato, que reduz indiretamente a tensão da musculatura esquelética em seres humanos. O modo de ação pelo qual o carisoprodol alivia o espasmo muscular agudo de origem local, pode estar relacionado com o fato de deprimir preferencialmente os reflexos polissinápticos, mostrando eficácia no tratamento do desconforto decorrente do espasmo muscular esquelético. Em altas doses pode haver inibição dos reflexos monossinápticos. A sedação também é uma consequência do uso dos relaxantes musculares esqueléticos.

O peso molecular do carisoprodol é de 260.33, apresentando discreta solubilidade em água e alta solubilidade em acetona, álcool e clorofórmio. O carisoprodol é bem absorvido após administração oral, sendo metabolizado no fígado e excretado na urina com uma meia-vida de eliminação de 8 horas. Apenas pequenas quantidades de carisoprodol são excretadas não-modificadas pela urina. Tem um rápido início de ação terapêutica de 30 minutos e um pico de ação em 4 horas. As concentrações séricas de meprobamato (o principal metabólito do carisoprodol) excedem as concentrações séricas do carisoprodol dentro de 2.5 horas. É utilizado associado a analgésicos, para o alívio da dor e desconforto consequentes a condições músculo-esqueléticas agudas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Mionevrix é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula; nos casos de *miastenia gravis*, discrasias sanguíneas, supressão da medula óssea e porfiria aguda intermitente.

Mionevrix é contraindicado em pacientes que já apresentaram reações alérgicas a meprobamato ou tibamato.

Mionevrix não deve ser utilizado no período da gestação e lactação.

O medicamento pode passar pelo leite materno e causar sedação na criança que está recebendo aleitamento materno, por isso, recomenda-se não utilizar Mionevrix na fase de amamentação.

Devido à presença da dipirona e do carisoprodol na sua formulação, Mionevrix é contraindicado em pacientes que tiveram complicações gastrointestinais, rinite, urticária, asma ou reações alérgicas induzidas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros agentes anti-inflamatórios.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos de idade.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Mionevrix deve ser usado com cautela em pacientes com danos hepáticos ou renais ou com história de úlcera gástrica. Condições agudas abdominais podem ter seu diagnóstico dificultado pelo uso do carisoprodol. O carisoprodol pode causar espasmos do esfíncter de Oddi e reduzir as secreções dos ductos biliar e pancreático.

Mionevrix deve ser usado com cautela em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas crônicas, pelo risco de depressão respiratória. Pacientes desidratados podem apresentar maiores riscos de hipotensão com o uso do carisoprodol. Pessoas idosas que fazem uso de Mionevrix devem ser acompanhadas com cuidado, pois apresentam maior risco de depressão respiratória e de eventos adversos gastrointestinais.

Pessoas com hipertensão intra-craniana ou trauma cranioencefálico não devem fazer uso de Mionevrix, da mesma forma que pacientes que possuem a atividade do citocromo CYP2C19 reduzida, seja por doença ou por uso de outras medicações.

O uso prolongado de Mionevrix pode levar à drogadição e sua descontinuação, à síndrome de abstinência, quando usado em altas doses e por período prolongado. O uso concomitante com álcool e drogas depressoras do sistema nervoso central não é recomendado.

O uso de pirazolônicos, inclusive a dipirona, pode ocasionar efeitos indesejáveis que vão desde simples alergia até depressão da granulocitopoiese e agranulocitose. Por este motivo, nos casos de tratamentos prolongados, os parâmetros hematológicos devem ser controlados periodicamente.

Portadores assintomáticos do vírus da hepatite B com função hepática normal podem apresentar metabolismo oxidativo da dipirona reduzido. A meia-vida de eliminação do metabólito 4-MAA está prolongada para 3.7 horas e a meia-vida do metabólito 4-FAA apresenta-se significativamente aumentada para 11.1 a 7.7 horas nesses pacientes. O uso de Mionevrix nesses casos deve ser realizado com cautela.

O uso de dipirona deve ser monitorizado em pessoas com condições cardíacas, incluindo hipertensão arterial, pelo risco de retenção de fluidos e edema. Da mesma forma, pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e infecções pré-existentes devem receber dipirona com cautela pelo risco de mascarar sintomas e retardar o diagnóstico etiológico.

Por não estar estabelecida a segurança do emprego do carisoprodol em crianças, não se recomenda o uso de Mionevrix em crianças. Portadores de insuficiência renal devem ser cuidadosamente avaliados antes de se iniciar o uso de Mionevrix.

É recomendável que os pacientes, durante o tratamento com Mionevrix, abstenham-se de dirigir carros, motos e outros veículos, assim como de operar máquinas perigosas, pois o carisoprodol pode interferir com essas capacidades.

Mionevrix apresenta sensibilidade cruzada do carisoprodol (um de seus componentes) com o meprobamato (um de seus metabólitos). Não se deve administrar as duas drogas concomitantemente.

A ingestão prolongada de um só tipo de vitamina B pode resultar em desequilíbrio de outras vitaminas do complexo B. Por essa razão, as vitaminas B devem ser ingeridas sob a forma de complexos que contenham todas ou grande parte dessas vitaminas.

A cianocobalamina é considerada segura e não-tóxica. A cianocobalamina poderá mascarar a deficiência de ácido fólico, assim como altas doses de ácido fólico devem ser administradas com precaução, pois pode mascarar a deficiência de vitamina B12. A piridoxina e a tiamina são geralmente não-tóxicas. Doses muito elevadas dessas vitaminas podem causar epigastralgia.

Categoria de risco na gravidez: C.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Esse medicamento só deve ser administrado se o benefício potencial justifique o risco para o feto. A passagem transplacentária do carisoprodol não é conhecida. Estudos retrospectivos com meprobamato (um metabólico do carisoprodol) em gestantes não mostrou associação consistente entre a exposição à droga e aumento do risco de mal-formações específicas.

A passagem transplacentária da dipirona não é conhecida e não há relatos descrevendo o uso de dipirona durante a gestação até o presente momento.

Mionevrix não deve ser administrado em mulheres na fase de amamentação, pois há passagem de meprobamato (metabólito de carisoprodol) pelo leite materno levando ao risco potencial de sedação da criança que recebe o aleitamento materno.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### CLORIDRATO DE PIRIDOXINA - VITAMINA B6

#### Interações medicamento-medicamento:

##### - Gravidade moderada:

**Efeito da Interação:** redução de ou redução de efeitos do medicamento **Medicamentos:** levodopa, tetraciclina (doxiciclina, minociclina, tetraciclina).

**Efeito da Interação:** potencialização dos efeitos do medicamento.

**Medicamentos:** anti-depressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina).

##### - Gravidade menor:

**Efeito da Interação:** reduzem os níveis de vitamina B6.

**Medicamentos:** anti-depressivos inibidores da monoaminoxidase, cicloserina, eritropoetina, hidralazina, isoniazida, penicilamina, teofilina.

**Efeito da Interação:** reduzem os efeitos colaterais sem reduzir os efeitos do medicamento.

**Medicamentos:** 5-fluorouracil, doxirubicina.

## **CLORIDRATO DE TIAMINA - VITAMINA B1**

### **Interações medicamento-medicamento:**

#### **- Gravidade moderada:**

**Efeito da Interação:** pode reduzir a capacidade das células miocárdicas de absorver e utilizar a tiamina, principalmente nos casos de uso concomitante com a furosemida.

**Medicamento:** digoxina.

#### **- Gravidade menor:**

**Efeito da Interação:** podem reduzir os níveis de tiamina no organismo.

**Medicamentos:** diuréticos, fenitoína.

## **CIANOCOBALAMINA - VITAMINA B12**

### **Interações medicamento-medicamento:**

#### **- Gravidade menor:**

**Efeito da Interação:** reduzem os níveis de vitamina B12, por redução da absorção.

**Medicamentos:** ácido fólico (em altas doses); anti-convulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona); bloqueadores H2 (cimetidina, famotidina, ranitidina); colchicina; inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol); metformina; quimioterápicos (metotrexato); sequestradores de ácidos biliares (colestipol, colestiramina, colesevelam).

## **DIPIRONA:**

### **Interações medicamento-medicamento:**

#### **- Gravidade maior:**

**Efeito da interação:** aumento do risco de sangramento.

**Medicamentos:** ardeparina, clovoxamina, dalteparina, enoxaparina, escitalopram, femoxetina, flesinoxam, fluoxetina, fluvoxamina, nadroparina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentoxifilina, reviparina, sertralina, tinzaparina, zimeldina.

**Efeito da interação:** aumento do risco de sangramento e aumento do risco de hematoma no emprego de anestesia neuraxial.

**Medicamento:** danaparóide.

**Efeito da interação:** aumento de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras pépticas, sangramento gastrointestinal e/ou perfuração).

**Medicamentos:** cetorolaco.

**Efeito da interação:** toxicidade pelo metotrexato.

**Medicamentos:** metotrexato.

**Efeito da interação:** toxicidade pelo pemetrexede (mielossupressão, toxicidade renal e gastrointestinal).

**Medicamentos:** pemetrexede.

**Efeito da interação:** insuficiência renal aguda.

**Medicamentos:** tacrolimus.

#### **- Gravidade moderada:**

**Efeito da interação:** redução do efeito anti-hipertensivo.

**Medicamentos:** acetabulol, alacepril, alprenalol, arotinolol, atenolol, befunolol, benazepril, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enalaprilato, esmolol, espirapril, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, lisinopril, maleato de enalapril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pentopril, perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, nebivolol, nipradilol, sotalol, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol, trandolapril, zofenopril.

**Efeito da interação:** aumento do risco de hipoglicemia.

**Medicamentos:** acetoexamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, tolazamida, tolbutamida.

**Efeito da interação:** aumento do risco de sangramento.

**Medicamento:** desvenlafaxina, dicumarol, duloxetina, acenocoumarol, anisindiona, citalopram, clopidogrel, eptifibatida, milnacipram, fenindiona, fenindiona, fenprocoumona, prasugrel, venlafaxina, varfarina.

**Efeito da interação:** redução do efeito diurético, hipercalemia, possível nefrotoxicidade.

**Medicamentos:** amilorida, canrenoato, espironolactona, triantereno.

**Efeito da interação:** redução da eficácia diurética e anti-hipertensiva.

**Medicamentos:** ácido etacrínico, azosemida, bemetizida, bendroflumetiazida, bentiazida, bumetanida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ciclotiazida, furosemida,

hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, piretanida, politiazida, quinetazona, torsemida, triclormetiazida, xipamida.

**Efeito da interação:** redução do efeito anti-hipertensivo e aumento do risco de insuficiência renal.

**Medicamentos:** candesartana cilexetila, eprosartana, irbesartana, losartana, olmesartana medoxomil, tasosartana, telmisartana, valsartana.

**Efeito da interação:** aumento do risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesias).

**Medicamentos:** ciclosporina.

**Efeito da interação:** aumento do risco de convulsões.

**Medicamentos:** levofloxacino.

**Efeito da interação:** toxicidade pelo lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão).

**Medicamentos:** lítio.

**Efeito da interação:** aumento da exposição ao pralatrexato.

**Medicamentos:** palatrexato.

**- Gravidade menor:**

**Efeito da interação:** aumento do risco de hemorragia gastrointestinal e/ou antagonismo do efeito hipotensor.

**Medicamentos:** anlodipino, bepridil, diltiazem, felodipina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lidoflazina, manidipina, nocardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil.

**Efeito da interação:** diminuição do efeito do L-metilfolato.

**Medicamento:** L-metilfolato.

**Interação Medicamento-Exame Laboratorial:**

**- Gravidade menor:**

**Efeito da interação:** teste de sangue oculto nas fezes falso-positivo.

**Exame Laboratorial:** teste de sangue oculto nas fezes.

**CARISOPRODOL:**

**Interação Medicamento-Medicamento:**

**- Gravidade maior:**

**Efeito da interação:** depressão respiratória.

**Medicamentos:** adinazolam, alprazolam, amobarbital, anileridina, aprobarbital, bromazepam, brotizolam, butalbital, cetazolam, clordiazepóxido, clorzoxazona, clobazam, clonazepam, clorazepato, codeína, dantrolene, diazepam, estazolam, eticlorvinol, fenobarbital, fentanil, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, hidrato de cloral, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meperidina, mefenezina, mefobarbital, meprobamato, metaxalona, metocarbamol, metohexital, midazolam, morfina, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, oxibato sódico, oxicodona, oximorfona, pentobarbital, prazepam, primidona, propoxifeno, quazepam, remifentanila, secobarbital, sufentanil, sulfato lipossomal de morfina, temazepam, tiopental, triazolam.

Gravidade Moderada

**Efeito da interação:** depressão do sistema nervoso central

**Medicamentos:** Kava

Efeito da interação: hipotensão e síncope

Medicamentos: loxapina

Efeito da interação: aumento de exposição aos substratos do CYP2C19

Medicamento: piperacina

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Característica física e organoléptica: Mionevrix se apresenta na forma de comprimido róseo e oblongo.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

**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.**

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



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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Um comprimido, até 4 vezes ao dia. Esta dose pode ser aumentada até 2 comprimidos, até 4 vezes ao dia, segundo a necessidade do caso e sob orientação médica. Nos casos agudos, o tratamento deverá ser de 24 a 48 horas. Nos casos subagudos, de 7 a 10 dias ou mais, segundo critério médico. O uso contínuo de Mionevrix não deve ultrapassar 2 a 3 semanas.

Ingerir preferencialmente com alimentos ou leite.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À DIPIRONA:**

Efeitos Cardiovasculares: hipotensão.

Efeitos Dermatológicos: “rash” cutâneo, urticária, erupção medicamentosa, necrólise epidérmica tóxica, diaforese, pênfigo vulgar (muito rara).

Efeitos Endócrino-Metabólicos: porfiria aguda intermitente.

Efeitos Gastrointestinais: náuseas, vômitos, irritação gástrica, xerostomia.

Efeitos Hematológicos: agranulocitose (1/3000 a 1.1/1.000.000), anemia hemolítica, anemia aplástica.

Efeitos Imunológicos: anafilaxia.

Efeitos Neurológicos: sonolência, cansaço, cefaleia

Efeitos Respiratórios: broncoespasmo.

### **REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO CARISOPRODOL:**

Efeitos Cardiovasculares: hipotensão ortostática, síncope, taquiarritmia (relação causa-efeito com a medicação ainda não está estabelecida).

Efeitos Dermatológicos: hiperemia facial (relação causa-efeito com a medicação ainda não está estabelecida), urticária (rara).

Efeitos Endócrino-Metabólicos: porfiria aguda intermitente.

Efeitos Gastrointestinais: desconforto epigástrico, náuseas, vômitos (relação causa-efeito com a medicação ainda não está estabelecida).

Efeitos Hematológicos: leucopenia, pancitopenia (relação causa-efeito com a medicação ainda não está estabelecida).

Efeitos Imunológicos: reação de sensibilidade cruzada (meprobamato), reação de hipersensibilidade imune (quadriplegia, tontura, ataxia, diplopia, confusão mental, desorientação, broncoespasmos, febre, edema angioneurótico e choque anafilático).

Efeitos Neurológicos: tontura, cefaleia, convulsão (associada ao uso de substâncias ilícitas), sonolência, tremor (relação causa-efeito com a medicação ainda não está estabelecida).

Efeitos Psiquiátricos: drogadição (uso prolongado), síndrome de abstinência.

### **REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À PIRIDOXINA**

Efeitos Dermatológicos: dermatite de contato, fotossensibilidade com 100 mg diários.

Efeitos Neurológicos: parestesia, neuropatia sensorial periférica, neuropatia sensorial com degeneração axonal (doses maiores que 10 g intravenosos).

### **REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À TIAMINA**

Efeitos Gastrintestinais: dispepsia em doses muito elevadas.

### **REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À CIANOCOBALAMINA:**

Efeitos Cardiovasculares: taquicardia, dor torácica.

Efeitos Dermatológicos: “rash” cutâneo, prurido.

Efeitos Gastrintestinais: diarreia leve.

Efeitos Neurológicos: ansiedade, crise de pânico, insônia.

Efeitos Respiratórios: dispneia.

**Reações Adversas separadas por frequência de ocorrência:**

**Reações muito comuns (> 1/10):** sonolência .

**Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):** tontura , cefaleia “rash” cutâneo .

**Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):** urticária, agranulocitose

**Reações muito raras (< 1/10.000):** pênfigo vulgar (muita rara).

**Reações com frequência não relatada:** hipotensão ortostática, síncope, taquiarritmia, hiperemia facial, porfiria aguda intermitente, desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, leucopenia, pancitopenia, reação de sensibilidade cruzada, reação de hiperssensibilidade imune (quadriplegia, tontura, ataxia, diplopia, confusão mental, desorientação, broncoespasmos, febre, edema angioneurótico e choque anafilático), convulsão, tremor, drogadição, síndrome de abstinência, taquicardia, dor torácica, prurido, diarreia leve, ansiedade, crise de pânico, insônia, dispneia, dermatite de contato, fotossensibilidade, parestesia, neuropatia sensorial periférica, neuropatia sensorial com degeneração axonal, dispepsia, hipotensão, erupção medicamentosa, necrólise epidérmica tóxica, diaforese, porfiria aguda intermitente, xerostomia, anemia hemolítica, anemia aplástica, cansaço.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Os efeitos tóxicos do carisoprodol podem resultar em torpor, coma, choque, edema pulmonar, colapso cardiovascular, insuficiência cardíaca e depressão respiratória, sendo indicadas as medidas gerais de tratamento sintomático e de suporte. É necessária a monitorização do débito urinário. Os efeitos tóxicos podem surgir com a ingestão aguda de altas doses de carisoprodol ou em doses menores associadas a outras medicações depressoras do sistema nervoso central.

No caso de superdosagem acidental, torna-se necessária a instituição de tratamento sintomático e de apoio, incluindo lavagem gástrica e manutenção das funções cardiorrespiratórias.

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

## III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0114

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/03/2015.**

## Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/03/2015	0279023/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2015	0279023/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2015	Atualização de texto de bula de acordo com RDC 47/2009	VP e VPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8</li> <li>• COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20</li> </ul>
09/06/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2015	<p>Atualização do item COMPOSIÇÃO, conforme atualização da lista de DCB: De: dipirona sódica Para: dipirona monoidratada</p> <p>Não houve alteração na composição qualitativa do medicamento</p>	VP e VPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8</li> <li>• COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20</li> </ul>