

Miosan CAF[®]

cloridrato de ciclobenzaprina

cafeína



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do medicamento: Miosan CAF[®]
Denominação genérica: cloridrato de ciclobenzaprina
cafeína

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

USO ORAL
Comprimidos de 5 mg de cloridrato de ciclobenzaprina e 30 mg de cafeína;
Caixas com 15 comprimidos revestidos.
Comprimidos de 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina e 60 mg de cafeína;
Caixas com 15 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de ciclobenzaprina	5 mg	10 mg
cafeína	30 mg	60 mg
Excipientes* q.s.p.	1 cpr	1 cpr

*Excipientes: corante vermelho nº 3, celulose microcristalina, lactose, croscarmellose sódica, fosfato tricálcico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polietilenglicol e hidropropilmetilcelulose.

Equivalência sal-base para o princípio ativo
5 mg de cloridrato de ciclobenzaprina equivalem a 4,415 mg de ciclobenzaprina;
10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina equivalem a 8,83 mg de ciclobenzaprina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

ACÇÃO DO MEDICAMENTO

MIOSAN CAF[®], cujos princípios ativos são o cloridrato de ciclobenzaprina e a cafeína, é um relaxante muscular, usado no tratamento dos espasmos musculares associados com dor aguda e de origem músculo-esquelética.

A ciclobenzaprina é bem absorvida após administração oral. O metabolismo da droga é gastrointestinal e hepático. A ação tem início em aproximadamente 1 hora. A duração da ação é de 12 a 24 horas e a eliminação é metabólica, seguida de excreção renal dos metabólitos conjugados. Certa quantidade de ciclobenzaprina inalterada é eliminada também por via biliar e fecal. A cafeína é bem absorvida pela via oral, é metabolizada no fígado e sofre ampla distribuição pelos tecidos, apresentando resposta inicial após cerca de 15 a 45 minutos. Tanto a cafeína quanto seu metabólito teofilina são excretados por via renal. Cerca de 1% da dose de cafeína é excretada pela urina sem sofrer metabolização.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

MIOSAN CAF[®], cujos princípios ativos são o cloridrato de ciclobenzaprina e a cafeína, é indicado:

- No tratamento dos espasmos musculares associados com dor aguda e de etiologia músculo-esquelética, como nas lombalgias, torcicolos, fibromialgia, periartrite escapulo-umeral, cervicobraquialgia.
O produto é indicado como coadjuvante de outras medidas para o alívio dos sintomas, tais como fisioterapia e repouso.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações
Hipersensibilidade a ciclobenzaprina e/ou cafeína ou a qualquer outro componente da fórmula do produto.

MIOSAN CAF[®] é contra-indicado para pacientes que apresentem glaucoma ou retenção urinária. Use simultâneo de IMAO (inibidores da monoaminooxidase).

Fase aguda pós-infarto do miocárdio. Pacientes com arritmia cardíaca, bloqueio, alteração da condutância, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertireoidismo.

Precauções e advertências

O cloridrato de ciclobenzaprina é relacionado estruturalmente com os antidepressivos tricíclicos (i. e., amitriptilina e imipramina). Quando as doses administradas forem maiores do que as recomendadas, podem ocorrer sérias reações no Sistema Nervoso Central.

A ciclobenzaprina interage com a monoaminooxidase. Crise hiperpéptica, convulsões severas e morte podem ocorrer em pacientes que recebem antidepressivos tricíclicos, incluindo a furazolidona, a pargolina, a procarbazina e IMAO.

A ciclobenzaprina pode aumentar os efeitos do álcool, barbitúricos e de outras drogas depressoras do SNC.
Sugere-se limitar o consumo de alimentos e bebidas que apresentem em sua composição cafeína durante o tratamento com medicações que contenham cafeína em sua formulação.

Diversos estudos têm demonstrado que a retirada ou redução abrupta da cafeína em indivíduos com consumo regular por longo período de tempo, pode desencadear sintomas como cefaleia, letargia e dificuldade de concentração, que normalmente têm início em 12-24 horas, pico em 20 a 48 horas e duração em torno de uma semana.

Doses acima de 250mg de cafeína ao dia aumentam a frequência e severidade dos efeitos adversos.

Precauções

Devido à sua ação atropínica, a ciclobenzaprina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, pressão intra-ocular elevada ou naqueles em tratamento com medicação anticolinérgica. Pelos mesmos motivos, os pacientes com antecedentes de taquicardia, bem como os que sofrem de hipertrofia prostática, devem ser submetidos a cuidadosa avaliação dos efeitos adversos durante o tratamento com a ciclobenzaprina. Não se recomenda a utilização do medicamento nos pacientes em fase de recuperação do infarto do miocárdio, nas arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco ou outros problemas de condução. O risco de arritmias pode estar aumentado nos casos de hipertireoidismo.
A utilização de ciclobenzaprina por períodos superiores a duas ou três semanas deve ser feita com o devido acompanhamento médico. Os pacientes devem ser advertidos de que a sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas pesadas pode estar comprometida durante o tratamento.

Gravidez

Estudos sobre a reprodução realizados em ratas, camundongos e coelhos, com doses até 20 vezes a dose para humanos, não evidenciam a existência de alteração sobre a fertilidade ou de danos ao feto, devidos ao produto. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de ciclobenzaprina em mulheres grávidas. Como os estudos em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos, não se recomenda a administração de ciclobenzaprina durante a gravidez.

A cafeína atravessa a barreira placentária, e durante a gestação seu metabolismo encontra-se reduzido.

Estudos não têm identificado aumento da incidência de mal formações associadas ao consumo de cafeína. Aumento da ocorrência de abortamentos e baixo peso ao nascimento tem sido relacionado ao consumo de cafeína, mas não existem dados que confirmem esta associação. A cafeína pode potencializar os efeitos teratogênicos do tabaco, álcool, ergotamina e propranolol.

Amamentação

Não é conhecido se a droga é excretada no leite materno. Como a ciclobenzaprina é quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, alguns dos quais são excretados no leite materno, cuidados especiais devem ser tomados quando o produto for prescrito a mulheres que estejam amamentando.

Cerca de 1% do total da cafeína sérica pode ser encontrada no leite materno, mas segundo avaliação da American Academy of Pediatrics e da World Health Organization (WHO), o uso da cafeína em baixas doses é compatível com a amamentação. O consumo de cafeína pela mãe não é associado a efeitos adversos no lactente, entretanto o consumo excessivo pode ser associado à irritabilidade e alterações do padrão de sono da criança.

Pediatria

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de ciclobenzaprina em crianças menores de 15 anos.

Geriatría

Não se dispõe de informações. Os pacientes idosos manifestam sensibilidade aumentada a outros antimuscarínicos e é mais provável que experimentem reações adversas aos antidepressivos tricíclicos relacionados estruturalmente com a ciclobenzaprina do que os adultos jovens.

Odontologia

Os efeitos antimuscarínicos periféricos da droga, podem inibir o fluxo salivar, contribuindo para o desenvolvimento de cáries, doenças periodontais, candidíase oral e mal estar.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Alterações Sobre a Fertilidade

Os estudos em animais com doses de 3 a 40 vezes a dose recomendada para humanos, não revelaram propriedades carcinogênicas ou mutagênicas da droga. Alterações hepáticas como empalmecimento ou aumento do fígado, foram observadas em casos dose-relacionados de lipídose com vacuolização do hepatócito. No grupo que recebeu altas doses as mudanças microscópicas foram encontradas após 26 semanas. A ciclobenzaprina não afetou, por si mesma, a incidência ou a distribuição de neoplasias nos estudos realizados em ratos e camundongos.

Doses orais de ciclobenzaprina, até 10 vezes a dose para humanos, não afetaram adversamente o desempenho ou a fertilidade de ratas e machos ou fêmeas. A ciclobenzaprina não demonstrou atividade mutagênica sobre camundongos machos a dose de até 20 vezes a dose para humanos.

Numerosos estudos epidemiológicos têm avaliado a relação entre o consumo de café e da cafeína no risco da desenvolvimento de doenças neoplásicas. Recentes estudos de coorte não têm observado significante associação entre o consumo de cafeína e risco de câncer de pâncreas, ovário, bexiga, estômago, próstata e mama.

Pacientes com insuficiência hepática

A meia-vida da cafeína está aumentada em pacientes com doenças hepáticas como cirrose e hepatite viral.

Interferência em exames laboratoriais

Até o momento não existem dados disponíveis relacionados a interferência da ciclobenzaprina e da cafeína em exames laboratoriais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

A ciclobenzaprina pode aumentar os efeitos do álcool, dos barbitúricos e dos outros depressores do SNC.

Os antidepressivos tricíclicos podem bloquear a ação antipertensiva da guanidina e de compostos semelhantes.

Antidéciprantes e antimuscarínicos podem ter aumentada a sua ação, levando a problemas gastrointestinais e a ileo paraliótico.

Com inibidores da monoaminooxidase é necessário um intervalo mínimo de 14 dias entre a administração dos mesmos e da ciclobenzaprina, para evitar as

possíveis reações (ver Advertências).

A cafeína reduz os efeitos sedativos e ansiolíticos (por efeito antagonista no SNC) do clonazepam, mizolam, diazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, nitrazepam, prazepam, flurazepam, halazepam, clobazam e triazolam.

A cafeína aumenta a concentração e toxicidade da teofilina, podendo gerar náuseas, vômitos, palpitação e convulsões.
A ciprofloxacina e outras quinolonas interferem com o metabolismo da cafeína, reduzindo seu clearance e aumentando sua meia-vida.

A cafeína interage farmacodinamicamente com medicamentos sedativos (benzodiazepínicos), reduzindo estes efeitos o que, em alguns casos pode ser um resultado desejado.

MODO DE USAR:

O produto MIOSAN CAF[®] é apresentado na forma de comprimidos de 5 mg (cloridrato de ciclobenzaprina) + 30 mg (cafeína) e 10 mg (cloridrato de ciclobenzaprina) + 60 mg (cafeína).
O produto é de uso oral.

Adultos

A dose usual é de 20 a 40 mg de cloridrato de ciclobenzaprina ao dia, em duas a quatro administrações.

A dose máxima diária é de 60 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. O uso do produto por períodos superiores a duas ou três semanas, deve ser feita com o devido acompanhamento médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Ainda não são conhecidas a intensidade e frequência das reações adversas. As reações adversas que podem ocorrer com maior frequência são: sonolência, secura da boca e vertigem. As reações relatadas em 1 a 3% dos pacientes são fraqueza, debilidade, astenia, náuseas, constipação, inapetência, sabor desagradável, visão borrosa, cefaleia, nervosismo e confusão. Estas reações somente requerem atenção médica se forem persistentes.
Com incidência em menos de 1% dos pacientes foram relatadas as seguintes reações: síncope e mal estar. Cardiovasculares: taquicardia, arritmias, vasodilatação, palpitação, hipotensão. Digestivas: vômitos, anorexia, diarreia, dor gastrointestinal, gastrite, flatulência, edema de língua, alteração das funções hepáticas, raramente hepatite, icterícia e colestase. Hipersensibilidade: anafilaxia, angioedema, prurido, edema facial, urticária e rash. Músculo-esqueléticas: rigidez muscular. Sistema nervoso e psiquiátricas: ataxia, vertigem, disartria, tremores, hipertonia, convulsões, alucinações, insônia, depressão, ansiedade, agitação, parrestesia, diplopia. Fele sulfúreas. Sentidos especiais: agueira, tinnitus. Urogenitais: Frequência urinária e/ou retenção. Estas reações, embora raras, requerem supervisão médica.

Outras reações, relacionadas aos compostos tricíclicos, embora não relacionadas à ciclobenzaprina, devem ser consideradas pelo médico assistente.

Não foram relatadas reações referentes à dependência, com sintomas decorrentes da interrupção abrupta do tratamento. A interrupção do tratamento após administração prolongada pode provocar náuseas, cefaleia e mal estar, o que não é indicativo de adição.

A cafeína em doses maiores que 250 mg/dia pode desencadear:

- no sistema cardiovascular: arritmias, palpitação e hipertemia;
- no SNC: nervosismo, agitação, insônia, agitação psicomotora, irritabilidade e tremor.

Distúrbios gastrointestinais também podem ser observados. Gastrites e intolerâncias alimentares podem ser observadas.

Os resultados dos estudos a respeito da influência da cafeína na densidade mineral óssea são conflitantes, mas acredita-se que o seu consumo não seja um importante fator de risco para baixa massa óssea.

Já foram relatadas alterações psíquicas como alucinações e psicose após uso de cafeína.

Diversos estudos têm demonstrado que a retirada ou redução abrupta da cafeína em indivíduos com consumo regular por longo período de tempo, pode desencadear sintomas como cefaleia, letargia e dificuldade de concentração, que normalmente têm início em 12-24 horas, pico em 20 a 48 horas e duração em torno de uma semana.

ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

CONDIÇÃO EM CASOS DE SUPERDOSE

Altas doses de ciclobenzaprina podem causar confusão temporária, distúrbios na concentração, alucinação visual transitória, agitação, reflexos hiperativos, rigidez matinal, vômitos ou hipirplexia, bem como qualquer outra reação descrita em "Reações Adversas".
Sinais e sintomas de "overdoses" de cafeína são: palpitação, hipertensão, diurese, estimulação do SNC, náuseas, vômitos, hipocalemia, acidose metabólica e convulsões. O tratamento geralmente é sintomático e de suporte.
Em caso de ingestão acidental de uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez, na presença dos sinais e sintomas descritos acima, o paciente deverá procurar socorro médico.

CONDICÕES DE CONSERVAÇÃO

MIOSAN CAF[®] (cloridrato de ciclobenzaprina + cafeína) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), ao abrigo da umidade e protegido da luz.

Tudo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Características farmacológicas

A ciclobenzaprina suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local, sem interferir com a função muscular. A ação sobre a formação rícular reduz o tônus motor, influenciando o sistema motor gata e alfa. Diminui o tônus muscular aumentado do músculo esquelético sem afetar o SNC nem a consciência. A ciclobenzaprina não é eficaz no alívio do espasmo muscular devido a enfermidades do Sistema Nervoso Central.
A utilização de ciclobenzaprina por períodos superiores a duas ou três semanas deve ser feita com o devido acompanhamento médico, mesmo porque em geral, os espasmos musculares associados a processo músculo-esqueléticos agudos e dolorosos são de curta duração.

A cafeína, uma metilxantina, exerce a maioria de suas funções biológicas através do antagonismo aos receptores A1 e A2 da adenosina. A adenosina é um neuromodulador endógeno com principal efeito inibitório, e o antagonismo à adenosina efetuado pela cafeína resulta, portanto, em efeitos estimulatórios. Ao inibir a fosfodiesterase (enzima responsável pela inativação do monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]), a cafeína promove acúmulo de monofosfato de adenosina cíclico, que in vitro funciona como mediador da atividade celular como relaxamento da musculatura lisa e inibição da liberação de histamina pelos mastócitos. A cafeína também aumenta a permeabilidade do cálcio no retículo sarcoplasmático e bloqueia competitivamente os receptores de adenosina.

Os efeitos sistêmicos da cafeína são observados por sua ação no SNC. Seu consumo é associado a leve euforia, melhora da fadiga, aumento do estado de alerta, maior agilidade nos pensamentos, aumento da secreção gástrica, do trabalho cardíaco e do fluxo coronariano. A pressão arterial normalmente permanece inalterada, pois a cafeína dilata alguns vasos sanguíneos enquanto leva a vasoconstrição de outros.

Farmacocinética

A ciclobenzaprina é bem absorvida após administração oral. A meia-vida é de 1 a 3 dias, e a ação tem início em aproximadamente 1 hora após a administração.

A cafeína é bem absorvida pela via oral, e sofre ampla distribuição pelos tecidos, apresentando resposta inicial após cerca de 15 a 45 minutos. A cafeína é metabolizada pelo P450 CYP1A2 e CYP3A4, e tem como metabólitos ativos a paraxantina, teobromina e a teofilina.

Biodisponibilidade

O tempo de ciclobenzaprina até a concentração máxima é de 3 a 8 horas e a concentração plasmática máxima (Cmax) é de 15 a 25 nanogramas por ml, após uma dose única oral de 10 mg, sujeita a grandes variações individuais. A duração da ação é de 12 a 24 horas.

Na cafeína, o pico de concentração plasmática (Cmx) é significativamente maior após administração oral de 500 mg (17,3 mg/ml) versus 250 mg (7,0 mg/ml). O tempo para o pico de concentração plasmática (Tmax) é de 0,5 e 0,5 horas, e não é afetado pela dose administrada. A meia-vida de eliminação da cafeína 250 mg/dose em adultos é de 4-5 horas, mas pode ser prolongada com administração de 500 mg/dose.

Grupos especiais

A meia-vida da cafeína está aumentada em pacientes com doenças hepáticas como cirrose e hepatite viral.

Transporte e Metabolismo

O metabolismo da ciclobenzaprina é gastrointestinal ou hepático e a ligação às proteínas é elevada.
O metabolismo da cafeína é hepático e a ligação às proteínas *in vitro* é em média de 36%.

Excreção

A eliminação do cloridrato de ciclobenzaprina é metabólica, seguida de excreção renal dos metabólitos conjugados. Certa quantidade de ciclobenzaprina inalterada é eliminada também por via biliar e fecal.
Tanto a cafeína quanto seu metabólito teofilina são excretados por via renal. Cerca de 1% da dose de cafeína é excretada pela urina sem sofrer metabolização.

2. Resultados de eficácia

Estudos clínicos sobre a eficácia do cloridrato de ciclobenzaprina e da cafeína

Em cinco estudos selecionados foram analisados um total de 312 pacientes, sendo que o número médio de sujeitos para cada estudo foi 62. A grande maioria de pacientes era do sexo feminino (95%), com a média de 46 anos. O tempo médio de duração dos estudos foi de 6 semanas, sendo que a duração dos sintomas era de 29 semanas em média. Os ensaios incluíam doses únicas diárias de ciclobenzaprina e placebo. Os estudos que consideravam doses maiores de ciclobenzaprina (30 mg/dia ou mais), fracionavam as tomadas, sendo que menor quantidade era administrada pela manhã (10 mg) e uma maior concentração à noite (20 mg ou mais). O início do tratamento era feito com doses de 10 mg à noite e aumentada de acordo com a tolerabilidade do paciente. O principal parâmetro de tolerabilidade considerado era a sedação causada pelo medicamento. Se o participante considerasse a medicação muito sedativa, sua dose era mudada para a dose anterior, sendo que a psicologia mínima era de 10 mg/dia.
Os resultados obtidos com o tratamento foram analisados quanto à melhora global, melhora da dor, da fadiga, do sono e dos *tender points* (número e intensidade). O efeito do tratamento era medido segundo variáveis contínuas em 3 pontos de avaliação. Todos os estudos incluíam medidas de avaliação do sono e da dor.
Os critérios de melhora global foram extraídos de 3 estudos. Pacientes tratados com a ciclobenzaprina apresentaram melhores índices de eficácia do que aqueles tratados com placebo. Este achado foi homogêneo para todos os

estudos considerados. Resultados de variáveis contínuas (sono, dor, fadiga, tender points) foram observados nas semanas 4, 8 e 12 de tratamento. Uma melhora estatisticamente significativa no sono foi observada em todas as avaliações. Houve melhora no sintoma de dor na semana 4, no entanto não fazendo uso de ciclobenzaprina. Não houve melhora no sintoma de fadiga em nenhuma avaliação.

A meta-análise destes 5 estudos publicados demonstrou que a ciclobenzaprina apresenta efeitos benéficos em pacientes com fibromialgia. De acordo com os resultados, os pacientes apresentam melhora do funcionamento global, sendo que a melhora da qualidade do sono foi mais modesta. Estudos de maior duração (meses ou anos) podem dar informações mais definitivas desta eficácia. (Jeanne K. Toffari, Jeffrey L. Jackson and Patrick G. O'Malley Treatment of Fibromyalgia with Cyclobenzaprine: A Meta-Analysis Arthritis & Rheumatism Vol 51 N1 2004)

Browning et al. 2001 conduziram uma revisão sobre a eficácia da ciclobenzaprina nos quadros de dores nas costas com artigos levantados em diversas bases de dados. A qualidade dos estudos foi avaliada através da escala de 6 itens validada por Jadad et al, incluindo descrição da randomização do estudo, adequação do esquema duplo-cego, descrição dos abandonos dos ensaios, adequação das análises estatísticas, descrição dos critérios de inclusão e exclusão e métodos de avaliação dos eventos adversos ao tratamento. Análises das variáveis contínuas incluíram comparações padronizadas entre as diferenças médias entre os grupos. As médias dos escores para as 5 variáveis contínuas (dor local, espasmo muscular, dor à palpação, dificuldade de locomoção e prejuízo das atividades diárias). As diferenças entre os escores das variáveis padronizadas (tamanho de efeito) foram calculadas em cada estudo considerado. Os resultados da pesquisa na literatura apontaram para um total de 315 artigos, 20 dos quais pareciam preencher critérios para serem incluídos na meta-análise. Destes, 14 foram efetivamente incluídos nesta revisão. Embora alguns dos estudos envolvessem grupos de tratamentos com outros medicamentos, grupos com placebo e placebo estiveram presentes em todos os estudos. A ciclobenzaprina foi administrada em comprimidos de 10 mg, exceto em 2 estudos onde foi fornecida em comprimidos de 5 mg. A dose diária variou de 10 a 60 mg, de acordo com a tolerabilidade dos pacientes, sendo que a média psicológica foi de 30 mg/dia. Um dos estudos utilizou a ciclobenzaprina 2 vezes ao dia, sendo que os demais utilizaram esquemas de 3 tomadas diárias. A duração média dos estudos foi de 12,3 dias variando de 7 a 18 dias.

Todos os 14 estudos focaram lombalgia associada a espasmo muscular, sendo que em 5 deles também foram considerados dados de dores cervicais associadas a espasmos musculares. Onze estudos incluíram apenas lombalgias agudas e 3 lombalgias crônicas. Treze dos quatorze estudos incluíram métodos de avaliação de melhora global, principalmente avaliada no final do ensaio clínico. As variáveis contínuas consideradas foram: dor local, espasmo muscular, dor à palpação, dificuldade de movimentação e atividades diárias. Estas variáveis foram avaliadas em, pelo menos, 3 momentos dos estudos: dias 1 a 4, 9 e após o nono dia. Os resultados da análise destas 5 variáveis contínuas nos 3 momentos de avaliação apresentaram melhora estatisticamente significativa para os pacientes tratados com a ciclobenzaprina, quando comparado com placebo. Para 4 variáveis (espasmo muscular, dor à palpação, dificuldade de movimentação e realização de atividades diárias), ocorreu uma diferença bastante significativa entre os grupos ciclobenzaprina e placebo já nos primeiros 3 dias de tratamento, bem como em 1 ou 2 semanas. Os efeitos colaterais observados com maior frequência no grupo da ciclobenzaprina foram: sonolência com significância estatística para p<0,001 comparada ao grupo placebo; boca seca, tontura e náuseas.

De acordo com esta meta-análise, a ciclobenzaprina é eficaz no tratamento da lombalgia. Pacientes tratados com a ciclobenzaprina apresentaram 5 vezes maior probabilidade de melhora. Nas 5 variáveis contínuas consideradas (dor local, espasmo muscular, dor à palpação, dificuldade de movimentação e realização de atividades diárias) observou-se um tamanho de efeito considerado mediano (0,5). Mais de 50% dos pacientes apresentaram sonolência durante o tratamento. Esta revisão demonstrou fortes evidências sobre a eficácia de um relaxante muscular (ciclobenzaprina) no tratamento da lombalgia aguda.

As conclusões desta meta-análise foram as seguintes: a ciclobenzaprina é eficaz no tratamento das lombalgias, em todas as variáveis consideradas, comparado ao placebo. Os pacientes podem contar com uma chance de melhora de 5 vezes até o décimo quarto dia com um tamanho de efeito moderado. A sonolência é um efeito colateral comum, podendo ocorrer em até 50% dos pacientes.

(Robert Browning, Jeffrey L. Jackson, Patrick O'Malley Cyclobenzaprine and Back Pain. A Meta-analysis Arch Intern Med Vol 161, July, 2001)

Num estudo duplo cego, grupos paralelos, 120 homens saudáveis (idade entre 18 e 26 anos) foram randomizados para receber dose única de cafeína 600 mg (n=100) ou placebo (n=20) pela manhã após sono normal. Alérgicos de uma escala análogica visual, indivíduos perceberam que os níveis de alerta com o uso da cafeína foram significativamente melhores quando comparados ao placebo até 5 horas após a sua administração (p menor 0,05). (Sicard et al The effects of 600 mg of slow release caffeine on mood and alertness. Aviat Space Environ Med 1996; 67:859-862).

Baseados em 30 estudos ao longo de 20 anos, em mais de 10.000 pacientes no período pós-parto, analgésicos combinados a cafeína são superiores no tratamento da cefaleia quando comparados a regimes que não contém a cafeína. Baseando-se ainda nestes estudos, a adição da cafeína à terapia analgésica reduz as doses necessárias de analgésicos em aproximadamente 40% sem reduzir os efeitos terapêuticos dos medicamentos (Laska et al Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA 1994; 271:1711-1718).

3. Indicações
MIOSAN CAF[®], cujos princípios ativos são o cloridrato de ciclobenzaprina e a cafeína, é indicado:

- No tratamento dos espasmos musculares associados com dor aguda e de etiologia músculo-esquelética, como nas lombalgias, torcicolos, fibromialgia, periartrite escapulohumeral, cervicobraquialgias.

O produto é indicado como coadjuvante de outras medidas para o alívio dos sintomas, tais como fisioterapia e repouso.

4. Contra-indicações
Hipersensibilidade a ciclobenzaprina e/ou cafeína ou a qualquer outro componente da fórmula do produto.
MIOSAN CAF[®] é contra-indicado para pacientes que apresentam glaucoma ou retenção urinária. Use simultâneo de IMAO (inibidores da monoaminooxidase).

Fase aguda pós-infarto do miocárdio. Pacientes com arritmia cardíaca, bloqueio, alteração da conduta, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertireoidismo.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto
O produto MIOSAN CAF[®] é de uso oral.

Os comprimidos devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo da umidade e protegidos da luz.

6. Posologia
O produto MIOSAN CAF[®] é apresentado na forma de comprimidos de 5 mg (cloridrato de ciclobenzaprina) + 30 mg (cafeína) e 10 mg (cloridrato de ciclobenzaprina) + 60 mg (cafeína).

O produto é de uso oral.

Adultos
A dose usual é de 20 a 40 mg de cloridrato de ciclobenzaprina ao dia, em duas a quatro administrações.

A dose máxima diária é de 60 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. O uso do produto por períodos superiores a duas ou três semanas, deve ser feito com o devido acompanhamento médico.

7. Advertências
O cloridrato de ciclobenzaprina é relacionado estruturalmente com os antidepressivos tricíclicos (p. ex. amitriptilina e imipramina). Quando as doses administradas forem maiores do que as recomendadas, podem ocorrer sérias reações no Sistema Nervoso Central.

A ciclobenzaprina interage com a monoaminooxidase. Crise hipertensiva, convulsões severas e morte podem ocorrer em pacientes que recebem antidepressivos tricíclicos, incluindo a furazolidona, a parglina, a procarbazina e IMAO.

A ciclobenzaprina pode aumentar os efeitos do álcool, barbitúricos e de outras drogas depressoras do SNC.

Sugere-se limitar o consumo de alimentos e bebidas que apresente em sua composição cafeína durante o tratamento com medicamentos que contenham cafeína em sua formulação.

Diversos estudos têm demonstrado que a retirada ou redução abrupta da cafeína em indivíduos com consumo regular por longo período de tempo, pode desencadear sintomas como cefaleia, letargia e dificuldade de concentração, que normalmente têm início em 12-24 horas, pico em 20 a 48 horas e duração em torno de uma semana.

Doses acima de 250 mg de cafeína ao dia aumentam a frequência e severidade dos efeitos adversos.

Precauções
Devido à sua ação atropínica, a ciclobenzaprina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, pressão intra-ocular elevada ou naqueles em tratamento com medicação anticolinérgica. Pelos mesmos motivos, os pacientes com antecedentes de taquicardia, bem como os que sofrem de hipertrofia prostática, devem ser submetidos a cuidadosa avaliação dos efeitos adversos durante o tratamento com a ciclobenzaprina. Não se recomenda a utilização do medicamento nos pacientes em fase de recuperação do infarto do miocárdio, nas arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco ou outros problemas de condução. O risco de arritmias pode estar aumentado nos casos de hipertireoidismo.

A utilização de ciclobenzaprina por períodos superiores a duas ou três semanas deve ser feita com o devido acompanhamento médico. Os pacientes devem ser advertidos de que a sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas perigosas pode estar comprometida durante o tratamento.

Gravidez
Estudos sobre a reprodução realizados em ratos, camundongos e coelhos, com dose até 20 vezes a dose para humanos, não evidenciam a existência de alteração sobre a fertilidade ou de danos ao feto, devidos ao produto. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de ciclobenzaprina em mulheres grávidas. Como os estudos em animais não sempre reproduzem a resposta em humanos, não se recomenda a administração de ciclobenzaprina durante a gravidez.

A cafeína atressa a barreira placentária, e durante a gestação seu metabolismo encontra-se reduzido.

Estudos não tem identificado aumento da incidência de mal formações associadas ao consumo de cafeína. Aumento da ocorrência de abortamentos e baixo peso ao nascimento tem sido relacionado ao consumo de cafeína, mas não existem dados que confirmem esta associação. A cafeína pode potencializar os efeitos teratogênicos do tabaco, álcool, ergotamina e propranolol.

Amamentação
Não é conhecido se a droga é excretada no leite materno. Como a ciclobenzaprina é quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, alguns dos quais são excretados no leite materno, cuidados especiais devem ser tomados quando o produto for prescrito a mulheres que estejam amamentando.

Cerca de 1% do total da cafeína sérica pode ser encontrada no leite materno,

segundo avaliação da American Academy of Pediatrics e da World Health Organization (WHO), o uso da cafeína em baixas doses é compatível com a amamentação. O consumo de cafeína pelo mãe não é associado a efeitos adversos no lactante, entretanto o consumo excessivo pode ser associado à irritabilidade e alterações do padrão de sono da criança.

Pediatria
Não é estabelecida a segurança e a eficácia de ciclobenzaprina em crianças menores de 15 anos.

Geriatría
Não se dispõe de informações. Os pacientes idosos manifestam sensibilidade aumentada a outros antimuscarínicos e é mais provável que experimentem reações adversas aos antidepressivos tricíclicos relacionados estruturalmente com a ciclobenzaprina do que os adultos jovens.

Obstetria
Os efeitos antimuscarínicos periféricos da droga, podem inibir o fluxo salivar, contribuindo para o desenvolvimento de cáries, doenças periodontais, candidíase oral e mal estar.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Alterações sobre a Fertilidade
Estudos em ratos com doses de 5 a 40 vezes a dose recomendada para humanos, não revelaram propriedades carcinogênicas ou mutagênicas da droga. Alterações hepáticas como empalidecimento ou aumento do fígado, foram observadas em casos dose-relacionados de linfomas com vaculização do hepatócito. No grupo que recebeu altas doses as mudanças microscópicas foram encontradas após 26 semanas. A ciclobenzaprina não afetou, por si mesma, a incidência ou a distribuição de neoplasias nos estudos realizados em ratos e camundongos.

Doses orais de ciclobenzaprina, até 10 vezes a dose para humanos, não afetaram adversamente o desempenho ou a fertilidade de ratas e ratas machos ou fêmeas. A ciclobenzaprina não demonstrou atividade mutagênica sobre cromossomos machos a dose de até 20 vezes a dose para humanos.

Numerosos estudos epidemiológicos tem avaliado a relação entre o consumo de café e da cafeína no risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas. Resultados estudos de coorte não têm observado significante associação entre o consumo de cafeína e risco de câncer de pâncreas, ovário, bexiga, estômago, próstata e mama.

Pacientes com insuficiência hepática
A meia-vida da cafeína está aumentada em pacientes com doenças hepáticas como cirrose e hepatite viral.

Interferência em exames laboratoriais
Até o momento não existem dados disponíveis relacionados à interferência da ciclobenzaprina e da cafeína em exames laboratoriais.

8. Uso em idosos
Geriatría
Não se dispõe de informações. Os pacientes idosos manifestam sensibilidade aumentada a outros antimuscarínicos e é mais provável que experimentem reações adversas aos antidepressivos tricíclicos relacionados estruturalmente com a ciclobenzaprina do que os adultos jovens.

9. Interações medicamentosas
A ciclobenzaprina potencializa os efeitos do álcool, dos barbitúricos e dos outros depressores do SNC.

Os antidepressivos tricíclicos podem bloquear a ação antihipertensiva da acetaminofeno e de compostos semelhantes.

Antidépênicos e antimuscarínicos podem ter aumentada a sua ação, levando a problemas gastrointestinais e a ileo paralítico.

Com inibidores da monoaminooxidase é necessário um intervalo mínimo de 14 dias entre a administração dos mesmos e da ciclobenzaprina, para evitar as possíveis reações (ver Advertências).

A cafeína reduz os efeitos sedativos e ansiolíticos (por efeito antagonista no SNC) do clonazepam, midazolam, diazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, clidazepam, nitrazepam, prazepam, flurazepam, halazepam, clobazam e triazolam.

A cafeína aumenta a concentração e toxicidade da teofilina, podendo gerar náuseas, vômitos, palpitação e convulsões.

A ciprofloxacina e outras quinolonas interferem com o metabolismo da cafeína, reduzindo seu clearance e aumentando sua meia-vida.

A cafeína interage farmacodinamicamente com medicamentos sedativos (benzodiazepínicos), reduzindo estes efeitos o que, em alguns casos pode ser um resultado desejado.

10. Reações Adversas
Não se sabe conhecidas a intensidade e frequência das reações adversas.

As reações adversas que podem ocorrer são: sonolência, náuseas, boca e vertigem. As reações relatadas em 1 a 3% dos pacientes foram fadiga, debilidade, astenia, náuseas, constipação, dispepsia, sabor desagradável, visão borrosa, cefaleia, nervosismo e confusão. Estas reações somente requerem atenção médica se forem persistentes.

Com incidência em menos de 1% dos pacientes foram relatadas as seguintes reações: síncope e mal estar. Cardiovasculares: taquicardia, arritmias, vasodilatação, palpitação, hipotensão. Digestivas: vômitos, anorexia, diarreia, dor gastrintestinal, gastrite, flatulência, edema de língua, alteração das funções hepáticas, raramente hepatite, icterícia e colestase. Hipersensibilidade: anafilaxia, angioedema, prurido, edema facial, urticária e rash. Músculo-esqueléticas: rigidez muscular. Sistema nervoso e psiquiátricas: ataxia, vertigem, diarreia, tremores, hipertonia, convulsões, alucinações, insônia, depressão, ansiedade, agitação, parestesia, diplopia. Pele: sudorese. Sentidos especiais: agueusia, tinnitus. Urogenitais: Frequência urinária e/ou retenção. Estas reações, embora raras, requerem supervisão médica.

Outras reações, relatadas aos compostos tricíclicos, embora não relacionadas à ciclobenzaprina, devem ser consideradas pelo médico assistente.

Não foram relatadas reações referentes à dependência, com sintomas decorrentes da interrupção abrupta do tratamento. A interrupção do tratamento após administração prolongada pode provocar náuseas, cefaleia e mal estar, o que não é indicativo de adição.

A cafeína em doses maiores que 250 mg/dia pode desencadear: - no sistema cardiovascular: arritmias, palpitação e hipermia.

- no SNC: nervosismo, agitação, insônia, agitação psicomotora, irritabilidade e tremor.

Distúrbios gastrointestinais também podem ser observados. Gastrites e intolerâncias alimentares podem ser observadas.

Os resultados dos estudos a respeito da influência da cafeína na densidade mineral óssea são conflitantes, mas acredita-se que o seu consumo não seja um importante fator de risco para baixa massa óssea.

Já foram relatadas alterações psiquiátricas como alucinações e psicose após uso de cafeína.

Diversos estudos têm demonstrado que a retirada ou redução abrupta da cafeína em indivíduos com consumo regular por longo período de tempo, pode desencadear sintomas como cefaleia, letargia e dificuldade de concentração, que normalmente têm início em 12-24 horas, pico em 20 a 48 horas e duração em torno de uma semana.

ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

11. Superdoses
Altas doses de ciclobenzaprina podem causar confusão temporária, distúrbios na concentração, alucinação visual transitória, agitação, reflexos hiperativos, rigidez manual, vômitos ou hiperreflexia, bem como qualquer outra reação descrita em "Reações Adversas".

A LD 50 da ciclobenzaprina é aproximadamente 328 a 435 mg/kg em camundongos e ratos, respectivamente.

O tratamento é sintomático e de suporte. Deve ser provocado o mais cedo possível, e esvaziamento gástrico por emese, seguido de lavagem gástrica.

Após pode ser administrado carvão ativado nas doses de 20 a 40 mg cada 4 a 8 horas, durante 24 a 48 horas após a ingestão de ciclobenzaprina. A diálise não é eficaz para retirar a ciclobenzaprina do organismo.

Deve ser feito um ECG e controlada a função cardíaca nos casos de evidência de qualquer sinal de distúria.

Os sinais vitais devem ser cuidadosamente monitorados, bem como o equilíbrio hidroeletrólítico.

Nos casos de efeitos antimuscarínicos severos ou de risco para a vida do paciente, administrar salicilato de flóostigmina (1 a 3 mg IV).

Para arritmias cardíacas administrar doses apropriadas de neostigmina, piridostigmina ou propranolol.

Nos casos de insuficiência cardíaca, deve ser considerada a administração de um preparado digital de ação curta. Recomenda-se um estrito controle da função cardíaca, pelo menos durante cinco dias.

Superdoses de cafeína geralmente ocorre por ingestão de medicamentos que contenham cafeína. Doses orais de 5 a 50 (média de 10) g podem ser fatais em adultos, sendo a dose letal estimada em 100 a 200 mg/kg de peso.

Ingestão de 15-30 mg/kg de peso podem desencadear significante toxicidade. Sinais e sintomas de "overdose" de cafeína são: palpitação, hipertensão, diurese, estimulação do SNC, náuseas, vômitos, hipocalcemia, acidose metabólica e convulsões. O tratamento geralmente é sintomático e de suporte.

12. Armazenagem:
MIOSAN CAF[®] (cloridrato de ciclobenzaprina + cafeína) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), ao abrigo da umidade e protegido da luz.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Reg. MS nº 1.0118.0611

Farmacêutico Responsável:
Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano

CRF SP nº 7179

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

APSEN FARMACÉUTICA S/A
Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro
CEP 04155-020 - São Paulo - SP
CNPJ: 12.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

200547

VI - 09

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 16 5678

Uso exclusivo para humanos
informe@apsen.com.br

www.apsen.com.br

www.fibromialgia.com.br

APSEN

APSEN