

MIOSAN CAF

Cloridrato de ciclobenzaprina
Cafeína

- IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do medicamento: Miosan CAF®

Denominação genérica: cloridrato de ciclobenzaprina

- 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, croscarmelose

sódica, fosfato tricálcico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, polietilenoglicol e hidroxipropilmetilcelulose.

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 ou 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 escapuloumeral, cervicobraquialgias.

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 apresentam glaucoma ou retenção urinária. Uso simultâneo de IMAO (inibidores da

monoaminoxidase).

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

Precauções e 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 monoaminoxidase. Crise hiperpirética,

convulsões severas e morte pode ocorrer em pacientes que recebem antidepressivos

tricíclicos, incluindo a furazolidona, a pargilina, 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 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 cefaléia, 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 freqüência 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 ratazanas, 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

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 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, 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.

Geriatrics

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 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 lipidose com vacuolação 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 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 tem avaliado a relação entre o consumo de café e da cafeína no risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas. Recentes estudos de coorte não têm observado significativa 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.

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 barbituratos e dos outros depressores do SNC.

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

Antidiscinéticos e antimuscarínicos podem ter aumentada a sua ação, levando a problemas gastrintestinais e a íleo paralítico.

Com inibidores da monoaminoxidase 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,

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 freqüência das reações adversas.

As reações adversas que podem ocorrer com maior freqüência são: sonolência,

secura de boca e vertigem. As reações relatadas em 1 a 3% dos pacientes

foram fadiga, debilidade, astenia, náuseas, constipação, dispepsia, sabor desagradável, visão borrosa, cefaléia, 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, parestesia, diplopia. Pele: sudorese. Sentidos especiais: ageusia,

tinnitus. Urogenitais: Freqüência 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, cefaléia 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 hiperemia, No SNC: nervosismo, agitação, insônia, agitação psicomotora, irritabilidade e tremor. Distúrbios gastrintestinais 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 cefaléia, 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.

CONDUTA 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 hiperpirexia, bem como qualquer outra reação

descrita em "Reações Adversas".

Sinais e sintomas de "overdose" de cafeína

são: palpitação, hipertensão, diurese,

estimulação do SN C, 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.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Miosan CAF® (cloridrato de ciclobenzaprina + cafeína) deve ser armazenado

em temperatura ambiente (entre 15C e 30C), ao abrigo da umidade e protegido da luz.

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

- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

- Características farmacológicas

A ciclobenzaprina suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local, sem interferir com a função muscular. A ação sobre a formação reticular

reduz o tônus motor, influenciando o sistema motor gama 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 a 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 da ciclobenzaprina até a concentração máxima é de 3 a 8 horas e a concentração plasmática máxima (C_{max}) 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 (C_{máx}) é significativamente maior após administração oral de 500 mg (17,3 mcg/ml) versus 250 mg (7,0 mcg/ml). O tempo para o pico de concentração plasmática (T_{máx}) é de 0,5 a 0,6 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 gastrintestinal 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.

- 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 39 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 posologia 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 grupo 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 melhoria da qualidade do sono foi mais modesta. Estudos de maior duração (meses ou anos) podem dar demonstrações mais definitivas desta eficácia. (Jeanne K Tofferi, 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 ciclobenzaprina 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 posológica 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 medidas 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, 5 a 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.

Através de

uma escala analógica 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 1996a; 67:859-862).

Baseados em 30 estudos ao longo de 20 anos, em mais de 10.000 pacientes no

período pós-parto, analgésicos combinados à cafeína são superiores no tratamento

da cefaléia 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 1984; 251:1711-1718).

- 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 escapuloumeral, cervicobraquialgias.

O produto é indicado como coadjuvante de outras medidas para o alívio dos

sintomas, tais como fisioterapia e repouso.

- 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. Uso simultâneo de IMAO (inibidores da monoaminoxidase).

Fase aguda pós-infarto do miocárdio. Pacientes com arritmia cardíaca,

bloqueio, alteração da conduta, insuficiência cardíaca

congestiva ou hipertireoidismo.

- 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 30C), ao abrigo da umidade e protegidos da luz.

- 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 feita com o devido acompanhamento médico.

- 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 monoaminoxidase. Crise hiperpirética,

convulsões severas e morte pode ocorrer em pacientes que recebem antidepressivos

tricíclicos, incluindo a furazolidona, a pargilina, a procarbazona 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 medicações que contêm 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 cefaléia, 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 ratazanas, 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 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 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, 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 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 lipidose com vacuolação 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 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 tem avaliado a relação entre o consumo de café e da cafeína no risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas. Recentes estudos de coorte não têm observado significativa 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.

- 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.

- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ciclobenzaprina pode aumentar os efeitos do álcool, dos barbituratos e dos outros depressores do SNC. Os antidepressivos tricíclicos podem bloquear a ação antihipertensiva da guanidina e de compostos semelhantes. Antidiscinéticos e antimuscarínicos podem ter aumentada a sua ação, levando a problemas gastrintestinais e a íleo paralítico. Com inibidores da monoaminoxidase 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, 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.

- REAÇÕES ADVERSAS

Ainda não são conhecidas a intensidade e freqüência das reações adversas.

As reações adversas que podem ocorrer com maior freqüência são: sonolência,

secura de boca e vertigem. As reações relatadas em 1 a 3% dos pacientes

foram fadiga, debilidade, astenia, náuseas, constipação, dispepsia, sabor desagradável, visão borrosa, cefaléia, 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, parestesia, diplopia. Pele: sudorese. Sentidos especiais: ageusia,

tinitus. Urogenitais: Freqüência 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, cefaléia 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 hiperemia,

No SNC: nervosismo, agitação, insônia, agitação psicomotora,

irritabilidade

e tremor.

Distúrbios gastrintestinais 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 cefaléia, 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.

- SUPERDOSE

Altas doses de ciclobenzaprina podem causar confusão temporária, distúrbios

na concentração, alucinação visual transitória, agitação, reflexos hiperativos,

rigidez matinal, vômitos ou hiperpirexia, bem como qualquer outra reação descrita em "Reações Adversas".

A LD 50 da ciclobenzaprina é aproximadamente 338 a 425 mg/kg em camundongos e ratos, respectivamente.

O tratamento é sintomático e de suporte. Deve ser provocado o mais cedo possível, o esvaziamento gástrico por emese, seguido de lavagem gástrica. Após pode ser administrado carvão ativado nas doses de 20 a 40 mg a cada 4 a 6 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 disritmia.

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 fisostigmina (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 digitálico de ação curta. Recomenda-se um estrito controle da função cardíaca, pelo menos durante cinco dias.

Superdose de cafeína geralmente ocorre por ingestão de medicamentos que contenham cafeína. Doses orais de 5 a 50 g (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 significativa toxicidade.

Sinais e sintomas de "overdose" de cafeína são: palpitação, hipertensão, diurese, estimulação do SN C, náuseas, vômitos, hipocalcemia, acidose metabólica e convulsões. O tratamento geralmente é sintomático e de suporte.

- ARMAZENAGEM

Miosan CAF® (cloridrato de ciclobenzaprina + cafeína) deve ser

armazenado
em temperatura ambiente (entre 15C e 30C), 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 FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

MIOSAN CAF - Laboratório

APSEN

RUA LA PAZ, 37/67. Santo Amaro.

São Paulo/SP - CEP: 04755020

Tel: 0800 165678

Email: infomed@apsen.com.br

Site: <http://www.apsen.com.br/>