

# **MIOSAN CAF<sup>®</sup>**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos Revestidos  
5mg + 30mg e 10mg + 60mg



# MIOSAN<sup>®</sup> CAF

cloridrato de ciclobenzaprina + cafeína

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 5 mg de cloridrato de ciclobenzaprina e 30 mg de cafeína. Caixas com 4 e 15 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina e 60 mg de cafeína. Caixas com 4 e 15 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

### Cada comprimido revestido MIOSAN<sup>®</sup> CAF 5 mg contém:

cloridrato de ciclobenzaprina (equivalente a 4,415 mg de ciclobenzaprina)..... 5 mg

cafeína ..... 30 mg

Excipientes qsp ..... 1 comprimido

Excipientes: corante vermelho eritrosina laca de alumínio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, corante óxido de ferro vermelho, macrogol e hipromelose.

### Cada comprimido revestido MIOSAN<sup>®</sup> CAF 10 mg contém:

cloridrato de ciclobenzaprina (equivalente a 8,831 mg de ciclobenzaprina)..... 10 mg

cafeína ..... 60 mg

Excipientes qsp ..... 1 comprimido

Excipientes: corante vermelho eritrosina laca de alumínio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, corante óxido de ferro vermelho, macrogol e hipromelose.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de espasmos musculares associados com condições musculoesqueléticas agudas e dolorosas, como as lombalgias, torcicolos, periartrite escapuloumeral, cervicobraquialgias, no tratamento da fibromialgia. Além disso, é indicado como coadjuvante de outras

medidas para o alívio dos sintomas, tais como fisioterapia

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um artigo de revisão que incluiu 101 estudos clínicos randomizados avaliou a eficácia e segurança de relaxantes musculares no tratamento de condições musculoesqueléticas e concluiu que a ciclobenzaprina é efetiva no tratamento da dor de origem muscular, quando comparada ao placebo (Chou R et al. *Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review*. Journal of Pain and Symptom Management 2004 28(2): 140-75).

Toth & Urtis revisaram os riscos e benefícios dos relaxantes musculares mais comumente usados na prática clínica para o tratamento da lombalgia. Para tanto, três estudos clínicos realizados com carisoprodol (n=197), dois estudos clínicos, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados com ciclobenzaprina (n=1.405) e três estudos clínicos duplo-cegos e placebo-controlados com metaxalona (n=428) foram incluídos. Os autores concluíram que a ciclobenzaprina tem os maiores e mais recentes estudos clínicos demonstrando seus benefícios. O carisoprodol e a metaxalona também são efetivos, mas a utilidade do carisoprodol é atenuada pelo seu potencial de abuso (Toth PP & Urtis J. *Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone*. Clin Ther. 2004 Sep;26(9):1355-67).

Uma meta-análise avaliou a efetividade da ciclobenzaprina no tratamento da fibromialgia e analisou cinco estudos clínicos randomizados e placebo-controlados. Os critérios de entrada dos estudos analisados incluíram pontos dolorosos e dor generalizada por mais de três meses. As doses de ciclobenzaprina usadas variaram de 10 a 40 mg, conforme a tolerabilidade do paciente. O *odds ratio* (OR) para uma melhora global com a terapia foi de 3,0 (intervalo de confiança [IC] de 1,6 a 5,6) e concluiu-se que 4,8 pacientes precisam receber tratamento com a ciclobenzaprina para que 1 paciente experimente melhora dos sintomas. A melhora da dor é percebida precocemente, mas não há melhora da fadiga ou dos pontos dolorosos (Tofferi JK et al. *Treatment of Fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis* Arthritis & Rheumatism [Arthritis Care & Research] 2004 51(1): 9-13)

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 (10mg) 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 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 1984; 251:1711-1718).

Moreno e cols. realizaram um estudo randomizado, cruzado (com período de *washout* entre os dois tratamentos de 14 dias) que teve o objetivo de avaliar a biodisponibilidade relativa entre as formulações de MIOSAN® CAF (10 mg de ciclobenzaprina + 60 mg de cafeína) e MIOSAN® (10 mg de ciclobenzaprina). Adicionalmente, foi avaliado o efeito da cafeína sobre a redução da sonolência causada pela ciclobenzaprina.

Foi realizado um estudo aberto, monocêntrico, balanceado, aleatorizado de modelo cruzado, mono cego com dois tratamentos, duas sequências, dois períodos, com o objetivo de avaliar o estado de sonolência/alerta resultante da administração de dois medicamentos: MIOSAN® +cafeína (MC: cloridrato de ciclobenzaprina 10mg + cafeína 60mg comprimido revestido) e ciclobenzaprina ( C: cloridrato de ciclobenzaprina 10mg comprimido revestido) com fase de suspensão do tratamento de 14 dias. O estudo incluiu 34 voluntários saudáveis de ambos os sexos com idade entre 21 e 44 anos que receberam as medicações em estudo após um período de 4 horas de jejum. Amostras de sangue para a mensuração das concentrações da ciclobenzaprina plasmática (por cromatografia líquida de alta eficiência associada à espectrometria de massa) foram coletadas ao longo de 24 horas e, a seguir, após 48, 72, 96 e 144 horas. A sonolência foi avaliada pela Escala de Sonolência de Stanford e por um breve questionário para determinar a percepção do paciente após 1:30, 3:30 e 5:00 horas da administração dos medicamentos em estudo. As concentrações plasmáticas de ciclobenzaprina ao longo do tempo após uma dose oral única de MIOSAN® CAF e MIOSAN® não diferiram significativamente entre as formulações; as médias geométricas e respectivos intervalos de confiança (IC) de 90% das razões percentuais MIOSAN® CAF/MIOSAN® foram 92,82% (86,47 – 99,63%) para a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e 99,67% (94,12 – 105,54%) para a área sob a curva de zero ao infinito (ASC<sub>inf</sub>). Esses IC 90% estão dentro dos limites aceitáveis de bioequivalência (80 -125%). Em cada período do estudo, o grupo que recebeu MIOSAN® CAF apresentou um escore médio de sonolência significativamente menor (4,4) que aquele observado com MIOSAN® (5,8;  $p < 0,001$ ). De todos os 34 voluntários participantes, 79,4% relataram uma sonolência menos intensa após uso de MIOSAN® CAF. Os autores concluíram que a combinação de ciclobenzaprina com cafeína na mesma formulação diminui a intensidade da sonolência em comparação à ciclobenzaprina isoladamente (Moreno RA et al. *Comparative bioavailability and pharmacodynamic aspects of cyclobenzaprine and caffeine in healthy subjects and the effect on drowsiness intensity*. J Bioequiv Availab 2009 1: 086-092).a.

Tendo em vista o objetivo do estudo, foi avaliado, então, o efeito do tratamento, ou seja, foi avaliado se

realmente existiu diferença entre MIOSAN®+caféina e ciclobenzaprina isolada quanto à sonolência. Foi constatada uma diferença estatística entre os tratamentos ( $p < 0,001$ ) e que, independente do confinamento, os pacientes tratados com MIOSAN®+caféina apresentaram escore de sonolência menor do que quando tratados somente com ciclobenzaprina. Por último foi avaliado o efeito do tempo no escore de sonolência. Como resultado, foi verificado que não existiu efeito de interação entre tempo e tratamento ( $p=0,416$ ), ou seja, ambos os tratamentos tiveram o mesmo comportamento de sonolência, em relação ao tempo. Apesar de não ter ocorrido efeito de interação, houve efeito do tempo. Ou seja, para ambos os tratamentos, as avaliações realizadas em 1h30, 3h30 e 5h após a administração da medicação produziram sonolência diferenciada. O grau de sonolência se alterou ao longo do tempo ( $p = 0,001$ ) evidenciando uma maior sonolência observada 5h após a administração do tratamento que a sonolência observada após 1h30. Os resultados deste estudo concluíram que a associação de ciclobenzaprina + caféina diminui a sonolência quando comparada à ciclobenzaprina isolada, com perfil dos demais eventos adversos sendo similares em ambas as formulações.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

A ciclobenzaprina suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local, sem interferir com a função muscular; ela reduz a atividade motora tônica, influenciando os neurônios motores alfa e gama. A ciclobenzaprina não atua na junção neuromuscular ou diretamente na musculatura esquelética. Ela é ineficaz em espasmos musculares secundários a doenças do sistema nervoso central (SNC).

A caféina, uma metilxantina, exerce a maioria de suas funções biológicas pelo antagonismo dos receptores A1 e A2 da adenosina, um neuromodulador endógeno. Os efeitos da caféina são observados por sua ação sobre o SNC; ela provoca, entre outros efeitos, melhora da fadiga, aumento do estado de alerta e maior agilidade nos pensamentos.

#### **Farmacocinética da ciclobenzaprina**

A ciclobenzaprina é bem absorvida após administração oral (biodisponibilidade variando de 33-55%) e a ligação às proteínas plasmáticas é elevada. O tempo até a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>, que varia de 15-25 ng/mL) é de 3 a 8 horas após uma dose oral única de 10 mg, e está sujeito a variações individuais. A duração da ação é de 12 a 24 horas. O metabolismo da droga é hepático, via CYP3A4, 1A2 e 2D6 e ela pode sofrer recirculação enterohepática. A ciclobenzaprina é excretada primariamente como glicuronídeos via renal e a meia-vida de eliminação é de 18 horas, podendo variar de 8 a 37 horas.

#### **Farmacocinética da caféina**

A caféina é bem absorvida após administração oral, e a ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é, em média, de 36%; ela sofre ampla distribuição pelos tecidos. O tempo até a C<sub>max</sub> é de 0,5 a 0,6 horas, e

não é afetado pela dose administrada. A cafeína é metabolizada no fígado (P450 CYP1A2 e CYP3A4) e tem como metabólitos ativos a paraxantina, teobromina e a teofilina. 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. A meia-vida de eliminação da cafeína é de 4-5 horas após a administração de 250 mg.

**Tempo médio estimado para início da ação terapêutica:**

O medicamento tem início de ação em, aproximadamente, 1 hora após a administração.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

MIOSAN® CAF é contraindicado nos pacientes:

- com hipersensibilidade a ciclobenzaprina, cafeína ou a qualquer outro componente da fórmula do produto,
- com glaucoma ou retenção urinária,
- em fase aguda pós-infarto do miocárdio,
- que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou que suspenderam seu uso há menos de 14 dias,
- com arritmias cardíacas, bloqueios ou distúrbios de condução ou insuficiência cardíaca congestiva,
- com hipertireoidismo.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O cloridrato de ciclobenzaprina é relacionado estruturalmente aos antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina e imipramina); quando as doses administradas forem maiores do que as recomendadas, podem ocorrer reações adversas sérias no SNC.

A ciclobenzaprina interage com a monoaminoxidase e convulsões e morte podem ocorrer em pacientes que recebem ciclobenzaprina ou antidepressivos tricíclicos estruturalmente semelhantes concomitantemente a IMAO.

Síndrome serotoninérgica potencialmente fatal ocorreu quando a ciclobenzaprina foi usada em combinação com outros agentes serotoninérgicos (por exemplo, inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, buspirona, meperidina, tramadol, IMAO), bupropiona e verapamil. Portanto, os pacientes em uso desses medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados durante o início e a titulação de dose para sintomas e sinais de Síndrome serotoninérgica, tais como alterações no estado mental (agitação, alucinações); instabilidade autonômica (taquicardia, labilidade da pressão arterial); alterações neuromusculares (tremores, rigidez, mioclonia); sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e convulsões. A ciclobenzaprina deve ser descontinuada imediatamente se esses sintomas e sinais surgirem.

A ciclobenzaprina pode potencializar os efeitos do álcool, barbitúricos e de outras drogas depressoras do

SNC.

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

Diversos estudos demonstraram 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 gravidade 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, taquicardia, hipertrofia prostática benigna ou naqueles em tratamento com medicamentos anticolinérgicos.

A utilização de MIOSAN® CAF 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 com MIOSAN® CAF.

### **Insuficiência hepática**

Em um estudo de farmacocinética realizado em pacientes com insuficiência hepática, observou-se que a exposição à ciclobenzaprina dobrou em relação a indivíduos saudáveis.

Com base nesses achados, a ciclobenzaprina deve ser iniciada na dose de 5 mg e lentamente titulada para doses maiores nos pacientes com insuficiência hepática leve. Devido à falta de dados, o uso da ciclobenzaprina não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada à grave.

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

### **Gravidez**

Estudos sobre a reprodução realizados em ratos, camundongos e coelhos, com dose de ciclobenzaprina até 20 vezes a dose para humanos não evidenciaram alterações sobre a fertilidade ou danos ao feto. 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 MIOSAN® CAF durante a gravidez.

A cafeína atravessa a barreira placentária, e durante a gestação sua metabolização encontra-se reduzida. Estudos não identificaram aumento da incidência de malformações associadas ao consumo de cafeína. Aumentos na ocorrência de abortamentos e baixo peso ao nascimento foram relacionados 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.

**O cloridrato de ciclobenzaprina + cafeína está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

### **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 plasmática pode ser encontrada no leite materno, mas segundo avaliação da Academia Americana de Pediatria e da Organização Mundial de Saúde, 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.

### **Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia de ciclobenzaprina não foram estabelecidas em crianças menores de 15 anos.

### **Geriatria**

Em um estudo de farmacocinética realizado em idosos ( $\geq 65$  anos), os valores da área sob a curva de ciclobenzaprina foram aproximadamente 1,7 vezes maiores que aqueles observados em adultos jovens; após estratificação por sexo, observou-se que esses valores foram maiores nos idosos do sexo masculino (2,4) que nos do sexo feminino (1,2).

Com base nesses achados, recomenda-se que em idosos, a ciclobenzaprina seja iniciada na dose de 5 mg e lentamente titulada para doses maiores.

### **Odontologia**

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

### **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 ciclobenzaprina; ela não afetou 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 ratos.

Numerosos estudos epidemiológicos avaliaram a relação entre o consumo de café e de cafeína no risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas. Estudos recentes não observaram associação significativa entre o consumo de cafeína e o risco de câncer de pâncreas, ovário, bexiga, estômago, próstata e mama.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A ciclobenzaprina pode potencializar os efeitos do álcool, dos barbituratos e dos outros depressores do SNC.

Para a prescrição de IMAO, é necessário um intervalo mínimo de 14 dias entre a administração dos mesmos e da ciclobenzaprina, para evitar reações adversas (ver Contraindicações).

Recomenda-se cautela em casos de administração concomitante de MIOSAN® CAF e inibidores da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, buspirona, meperidina, tramadol, bupropiona e verapamil, pelo potencial de ocorrência de Síndrome serotoninérgica (ver Advertências e Precauções).

Medicamentos antidiabéticos e anticolinérgicos podem ter sua ação aumentada pelo MIOSAN® CAF, levando a problemas gastrintestinais e a íleo paralítico.

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, taquicardia e convulsões.

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

### **Interferência em exames laboratoriais**

Até o momento não existem dados disponíveis relacionados à interferência da ciclobenzaprina e da cafeína sobre o resultado de exames laboratoriais.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

MIOSAN® CAF deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade

**Prazo de validade do medicamento: 24 meses a partir da data de 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.**

O comprimido revestido de MIOSAN® CAF (5 mg de cloridrato de ciclobenzaprina + 30 mg de cafeína)

é vermelho tijolo, oblongo, biconvexo, com vinco em ambos os lados.

O comprimido revestido de MIOSAN® CAF (10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina + 60 mg de cafeína) é vermelho tijolo, redondo, biconvexo e liso.

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

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

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

MIOSAN® CAF é de uso oral.

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).

### **Uso Adulto**

A dose usual é de 20 a 40 mg de cloridrato de ciclobenzaprina, em duas a quatro administrações ao dia (a cada 12 horas ou a cada 6 horas), por via oral.

### **Limite máximo diário:**

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.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas ao cloridrato de ciclobenzaprina são apresentadas a seguir, em ordem decrescente de frequência.

**Reações muito comuns (> 10%):** sonolência, tontura e xerostomia.

### **Reações comuns (> 1% e <10%):**

Sistema nervoso central: fadiga, cefaleia, confusão mental, diminuição da acuidade mental, irritabilidade e nervosismo.

Gastrointestinais: dispepsia, dor abdominal, refluxo gastroesofágico, constipação, diarreia, náuseas e sabor desagradável na boca.

Esquelético e neuromusculares: fraqueza.

Oftalmológicos: visão embaçada.

Respiratórios: faringite e infecções das vias aéreas superiores.

**Reações incomuns (>0,1 % e < 1%):** anafilaxia, angioedema, arritmias cardíacas, hepatite, colestase, hipertonia, hipotensão, parestesias, psicose, convulsões, Síndrome serotoninérgica, erupções cutâneas, taquicardia, síncope, anorexia, ataxia, ansiedade, insônia e diplopia.

A similaridade farmacológica da ciclobenzaprina com os antidepressivos tricíclicos faz com que certos sintomas de retirada devam ser considerados quando da interrupção do tratamento. A interrupção abrupta após tratamento prolongado pode raramente causar náuseas, cefaleia e mal-estar.

Não há indícios de adição com a ciclobenzaprina.

A frequência de reações adversas à cafeína não são conhecidas. Em doses maiores que 250 mg/dia pode desencadear:

Cardiovasculares: angina pectoris, precordialgia, *flushing*, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, vasodilatação, arritmia ventricular.

Sistema nervoso central: agitação, delírio, tontura, alucinações, cefaleia, insônia, irritabilidade, psicose, inquietação, tremores.

Dermatológicos: urticária.

Gastrointestinais: distúrbios da motilidade esofágica (tônus esfíncteriano diminuído), gastrite.

Genitourinários: diurese.

Neuromusculares e esqueléticos: fasciculações.

Oftalmológicos: aumento da pressão intra-ocular (>180 mg de cafeína), miose.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Os sintomas mais comumente associados à superdose de ciclobenzaprina são sonolência e taquicardia. Manifestações menos frequentes incluem tremor, agitação, coma, ataxia, hipertensão, confusão mental, tontura, náuseas, vômitos e alucinações. Raramente podem ocorrer dor precordial, arritmias, hipotensão grave, convulsões, Síndrome neuroléptica maligna e parada cardíaca. Alterações no eletrocardiograma (ECG), particularmente no eixo QRS, são indicativos importantes de toxicidade da ciclobenzaprina.

Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais (pressão arterial, frequência e ritmo cardíacos, frequência respiratória e nível de consciência).

Recomenda-se a realização de lavagem gástrica seguida da utilização de carvão ativado. Em caso de diminuição dos níveis de consciência, deve-se garantir a permeabilidade das vias aéreas antes da lavagem

gástrica e a indução de emese está contraindicada.

A diálise não é eficaz para retirar a ciclobenzaprina do organismo.

Nos casos de efeitos antimuscarínicos graves ou de risco para a vida do paciente, recomenda-se a administração de salicilato de fisostigmina (1 a 3 mg IV).

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.

A ingestão de 15-30 mg/kg de peso pode desencadear toxicidade significativa. Os sintomas de superdose de cafeína são: taquicardia, hipertensão, diurese, estimulação do SNC, náuseas, vômitos, hipocalemia, acidose metabólica e convulsões. O tratamento geralmente é sintomático e de suporte.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0118.0611

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39282

Registrado e fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04722-050 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

[infomed@apsen.com.br](mailto:infomed@apsen.com.br)

[www.apsen.com.br](http://www.apsen.com.br)

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**





### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
06/06/2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 5 mg x 4 comp. revestidos; - 5 mg x 10 comp. revestidos; - 5 mg x 30 comp. revestidos; - 10 mg x 10 comp. revestidos; - 10 mg x 30 comp. revestidos.
15/10/2015	0912662/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 5 mg x 4 comp. revestidos; - 5 mg x 10 comp. revestidos; - 5 mg x 30 comp. revestidos;
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		- 10 mg x 10 comp. revestidos;
							5. Advertências e Precauções	VPS	- 10 mg x 30 comp. revestidos;
							9. Reações adversas		- 10 mg x 30 comp. revestidos.



31/01/2014	0086248/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 5 mg x 4 comp. revestidos; - 5 mg x 10 comp. revestidos; - 5 mg x 30 comp. revestidos; - 10 mg x 10 comp. revestidos; - 10 mg x 30 comp. revestidos.
15/04/2013	0284513130	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12							

<sup>1</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>2</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

<sup>3</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>4</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.