MIOFLEX A

(diclofenaco sódico + paracetamol + carisoprodol + cafeína)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido

50mg + 300mg + 125mg + 30mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MIOFLEX A
(diclofenaco sódico, paracetamol, carisoprodol, cafeína)

APRESENTAÇÕES:
Embalagens contendo *6 e 12 comprimidos
* Amostra Grátis

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
diclofenaco sódico 50mg
paracetamol.....300mg
carisoprodol.....125mg
cafeína.....30mg
excipientes – q.s.p..... 1 comprimido
(amido, talco, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

MIOFLEX A é indicado para o tratamento de reumatismo nas suas formas inflamatório-degenerativas agudas e crônicas: crise aguda de gota, estados inflamatórios agudos, pós-traumáticos e pós-cirúrgicos, exacerbações agudas de artrite reumatoide ou outras artropatias reumáticas, osteoartrites, e estados agudos de reumatismo nos tecidos extra-articulares, quadros de lombalgias ou lombociatalgias.

MIOFLEX A é indicado como coadjuvante em processos inflamatórios graves decorrentes de quadros infecciosos

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

MIOFLEX A é um medicamento composto pela associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol que, combinados, auxiliam no alívio da dor, aumentando o potencial analgésico de cada uma das substâncias e reduzindo seus efeitos adversos, por permitir a utilização de doses menores de cada uma das drogas.

Em revisão sistemática da literatura científica, de 1964 a 1984, 30 estudos clínicos, envolvendo mais de 10.000 pacientes, foram analisados com o objetivo de avaliar o uso de cafeína como um adjuvante analgésico. Os estudos analisaram dados de pacientes com dor em episiotomia, cólicas uterinas pós-parto, dor pós-cirurgia oral e cefaleia. Em 21 de 25 estudos, a potência relativa estimada de um analgésico contendo cafeína, em comparação com um analgésico sem cafeína é maior que 1. A potência relativa estimada para cada uma das categorias de analgésicos em combinação com a cafeína é significativamente maior que 1. A potência relativa geral é de 1.41 (IC95% 1,23 a 1,63), o que significa que, para um analgésico sem cafeína obter a mesma resposta que o mesmo analgésico associado à cafeína, é necessária uma dose aproximadamente 40% maior de medicamento (Laska, 1984).

A associação composta por carisoprodol (200mg), fenacetina (160mg) e cafeína (32mg) foi comparada ao carisoprodol isoladamente, a fenacetina com cafeína e ao placebo em estudo duplo-cego e randomizado com 336 pacientes com condições músculo-esqueléticas dolorosas e de surgimento agudo. Na avaliação global de melhora dos sintomas, realizada por médicos, a associação estudada foi mais efetiva que seus componentes (P=0,033 para a comparação com carisoprodol; P=0,01 para a comparação com fenacetina com cafeína) e observou-se que os componentes fenacetina e cafeína contribuíram de forma significante para a efetividade da associação. A melhora sintomática relatada pelos pares de pacientes, como alívio da dor e dos espasmos, bem como melhora da amplitude dos movimentos, mostrou resultados muito semelhantes aos observados pelos médicos. Não foram observadas alterações no padrão do sono ou na melhora das alterações de sono inicialmente relatadas em nenhum dos grupos estudados. De todos os pacientes estudados, 20% apresentaram efeitos adversos de intensidade leve a moderada. A maioria se queixou de tontura e alterações gastrintestinais que desapareceram com o término do tratamento ou com a redução da dose. Apenas 2 pacientes descontinuaram a medicação (1 no grupo carisoprodol isolado e 1 no grupo da associação).

A intensidade da cefaleia hemicrania apresentou redução significativa após 1 a 6 horas da ingestão de medicamento contendo paracetamol (250mg), ácido acetilsalicílico (250mg) e cafeína (65mg), quando comparada ao placebo. Foram avaliados os dados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados com um total de 1.220 pacientes. A intensidade da dor foi reduzida a leve ou ausente em 2 horas após a ingestão do medicamento em 59,3% dos 602 pacientes tratados com a associação de substâncias, em comparação com 32,8% dos 618 pacientes que receberam placebo (P<0,001; IC95% 55%-63% para a associação e IC95% 29%-37% para placebo). Após 6 horas da ingestão do comprimido, 79% dos pacientes que receberam a associação versus 52% dos pacientes que receberam placebo apresentaram redução da dor a intensidade leve a ausente (P<0,001; IC95% 75%-82% versus 48%-56%) e 50,8% não apresentavam mais dor no grupo tratado, em comparação com 23,5% do grupo placebo (P<0,001, IC95% 47%-55% versus 20%-27%, respectivamente). Outros sintomas como náuseas,

fotofobia, fonofobia e incapacidade funcional apresentaram melhora após 2 e 6 horas no grupo tratamento, comparado ao grupo placebo (P<0,01).

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, a eficácia da combinação de paracetamol (250mg), ácido acetilsalicílico (250mg) e cafeína (65mg) foi comparada à eficácia de ibuprofeno (200mg) e a placebo, no tratamento da cefaleia hemicrania. Os pacientes foram randomizados e alocados da seguinte forma: 669 pacientes no grupo de tratamento com a combinação de medicamentos, 666 pacientes no grupo de tratamento com ibuprofeno, e 220 pacientes no grupo controle. Os 3 grupos apresentaram características semelhantes no que diz respeito ao perfil demográfico, história da cefaleia e sintomas do início da crise. Ambos os grupos de tratamento com medicamento apresentaram resultados significativamente melhores que o grupo placebo no alivio da dor e dos sintomas associados. A associação de substâncias foi superior ao ibuprofeno na soma dos escores de alívio da dor após 2 horas do início do tratamento, na redução da intensidade da dor, no tempo de início de melhora significativa da dor e no tempo para atingir ausência total de dor. Os escores de alívio da dor após 2 horas foram de 2,7, 2,4, e 2,0 para associação, ibuprofeno e placebo, respectivamente (P<0,03). O tempo médio de início de melhora significativa da dor foi 20 minutos mais cedo para a associação, em comparação com ibuprofeno (P<0,036), mostrando eficácia superior e efeito mais rápido da associação, em relação ao ibuprofeno.

Com o objetivo de testar a eficácia e a segurança da associação de diclofenaco (50mg), paracetamol (300mg), carisoprodol (125mg) e cafeína (30mg), no tratamento da lombalgia e lombociatalgia agudas, comparadas à eficácia e segurança da ciclobenzaprina, foi realizado ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e comparativo. As medicações foram administradas 3 vezes ao dia, por um período de 7 dias, em 108 pacientes com diagnóstico de lombalgia e lombociatalgia agudas, com inicio dos sintomas nos últimos 7 dias, que foram randomizados, sendo 54 em cada grupo. Os critérios de eficácia primários selecionados para o estudo foram escala visual analógica para dor e questionário de Roland Morris, cujos resultados de antes e depois do tratamento foram comparados. Os critérios secundários foram avaliação global do tratamento pelo paciente e pelo investigador, e uso da medicação analgésica de resgate. Os critérios de segurança foram análise de tolerabilidade, interrupção da medicação por evento adverso e exames laboratoriais. Não houve diferença estatística entre os grupos, em relação à eficácia, em nenhum dos desfechos analisados. Ambas as medicações mostraram-se seguras e toleráveis no tratamento da lombalgia e da lombociatalgia agudas. A análise estatística rigorosa mostrou diferença nos dois grupos apenas no que se refere aos eventos adversos, sendo mais frequentes no grupo que foi tratado com a ciclobenzaprina.

A combinação de agentes analgésicos, anti-inflamatórios e miorrelaxantes presente em diclofenaco sódico, paracetamol, carisoprodol, cafeína, demonstrou eficácia e segurança para seu uso em várias condições acompanhadas de dor e inflamação.

Garcia Filho RJ, Korukian M, Santos FPE, Viola DCM, Puertas EB. A randomized, double-blind clinical trial, comparing the combination of caffeine, carisoprodol, sodium diclofenac and paracetamol versus cyclobenzaprine, to evaluate efficacy and safety in the treatment of patients with acute low back pain and lumboischialgia. Acta Ortop Bras 2006; 14(1):11-6.
Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006; 46:444-53.
Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers W, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA 1984; 251:1711-8.
Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain. Arch Neurol 1998; 55:210-7.
Soyka JP, Maestripieri LR. Soma compound (carisoprodol plus phenacetin and caffeine) in the treatment of acute, painful musculoskeletal conditions. 1979; 24(2):165-80.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CARISOPRODOL:

O carisoprodol é um relaxante muscular esquelético de ação central, quimicamente relacionado ao meprobamato, que reduz indiretamente a tensão da musculatura esquelética em seres humanos. O modo de ação pelo qual o carisoprodol alivia o espasmo muscular agudo de origem local, pode estar
relacionado com o fato de deprimir preferencialmente os reflexos polissinápticos, mostrando eficácia no tratamento do desconforto decorrente do espasmo muscular esquelético. Em altas doses pode haver inibição dos reflexos monossinápticos. O meprobamato possui atividade barbituratosímile, fazendo do carisoprodol um agonista indireto dos receptores de GABA, com efeitos na condutância de canais de cloreto no sistema nervoso central, semelhantes aos benzodiazepínicos. A sedação também é uma consequência do uso dos relaxantes musculares esqueléticos.

O carisoprodol é bem absorvido após administração oral, com um rápido início de ação terapêutica de 30 minutos e um pico de ação em 4 horas. Seu tempo de concentração máxima é de 1,98 +/- 1,16 horas, atingindo pico de concentração de 2,29+/-0,68 mcg/mL e área sob a curva de 10,33+/-3,87mcg/mL/hora. O clearance do carisoprodol é de 39,52+/-16,83L/hora. O carisoprodol é metabolizado no fígado e excretado na urina com uma meiavida de eliminação de 8 horas. Apenas pequenas quantidades de carisoprodol são excretadas não-modificadas pela urina. A concentração sérica máxima de meprobamato (o principal metabólitos do carisoprodol) é de 2,08+/-0,48mcg/mL e excedem as concentrações séricas do carisoprodol dentro de 2,5 horas. É utilizado associado a analgésicos, para o alívio da dor e desconforto consequentes a condições músculo-esqueléticas agudas.

CAFEÍNA:

A cafeína é um estimulante do sistema nervoso central, da classe das metilxantinas, que produz estado de alerta mental e tende a corrigir a sonolência que o carisoprodol provoca. A cafeína também é um adjuvante analgésico, que atua sobre a musculatura estriada, aumentando seu tônus, tornando-a menos susceptível à fadiga e melhorando seu desempenho. A cafeína afeta todos os sistemas por meio do sistema nervoso central. Com o uso da cafeína, pode ocorrer euforia leve, sensação de ausência de fadiga, aumento do fluxo de pensamentos e aumento do estado de alerta. A cafeína aumenta a secreção gástrica por meio de efeito estimulatório direto. O miocárdio é estimulado pela cafeína, resultando num aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo coronariano. A pressão arterial sistêmica permanece, na maioria dos casos, inalterada com doses habituais de ingestão de cafeína. A cafeína dilata determinados vasos sanguíneos e contrai outros, não resultando em ganho ou perda da pressão arterial total. A cafeína é um inibidor competitivo da fosfodiesterase, enzima responsável pela inativação da 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Níveis intracelulares aumentados de cAMP funcionam como um mediador das atividades celulares, como o relaxamento das células musculares lisas e a liberação de histamina dos mastócitos, conforme estudos realizados "in vitro". A cafeína também aumenta a permeabilidade ao cálcio no retículo sarcoplasmático e bloqueia competitivamente os receptores de adenosina. A cafeína é bem absorvida por via oral com níveis de pico plasmático de 6 a 10 mg/L, após a administração oral de 10 mg de cafeína, e ocorre entre 30 e 120 minutos, independente da dose. O início de sua ação terapêutica ocorre entre 15 e 45 minutos da administração oral. As concentrações plasmáticas de pico são significativamente maiores após a ingestão de 500mg de cafeína (17,3mcg/mL), em comparação com a ingestão de 250mg de cafeína (7mcg/mL). A área sob a curva da concentração pelo tempo se apresenta significativamente reduzida em tabagistas, quando comparados a não tabagistas, após a administração de dose única de 600 mg de cafeína de liberação lenta. Em adultos, a ligação da cafeína com proteínas plasmáticas é de 36%. A cafeína é amplamente distribuída por todos os tecidos do organismo, com níveis de concentração no líquido céfalo-raquidiano similares aos níveis plasmáticos. Seu volume de distribuição é de 35 a 40L (0,53 a 0,56L/Kg), que se apresenta reduzido em pacientes com cirrose compensada (média de 0,38L/Kg, entre 0,19 e 0,49 L/Kg). Seu metabolismo é hepático, com transformação nos metabólitos paraxantina, teobromina e teofilina. Na gestação, o metabolismo da cafeína apresenta-se reduzido, com aumento das

concentrações plasmáticas da mesma, apesar da ingestão estável. Sua meia-vida de eliminação é de 4 a 5 horas e sua excreção é renal.

DICLOFENACO SÓDICO:
O diclofenaco sódico, um anti-inflamatório não-esteroide com propriedades analgésica e antipirética, é um inibidor da síntese de prostaglandinas, pela via da cicloxigenase. Por suas propriedades anti-inflamatória e analgésica, o diclofenaco sódico promove resposta satisfatória ao tratamento de afecções reumáticas, caracterizada por significativa melhora dos sinais e sintomas. Atua rapidamente aliviando a dor, o edema e a inflamação decorrentes de traumatismos de todas as formas. Exerce prolongado e pronunciado efeito analgésico nos estados dolorosos moderados e agudos de origem não-reumática.

O início da resposta terapêutica ao diclofenaco depende da condição de base a que ele está sendo aplicado. O potencial analgésico pode ser notado a partir de 30 minutos da ingestão de diclofenaco sódico e a resposta para processos inflamatórios reumáticos, como a artrite, é observada em 3 dias ou mais. O diclofenaco sódico é bem absorvido pelo trato gastrintestinal após a administração oral com analgesia em 30 minutos e pico de ação em 1 hora. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima após a administração oral de diclofenaco sódico é de 2,3 horas (intervalo de 1 a 6,5 horas). O diclofenaco se liga a proteínas séricas, principalmente à albumina, em mais de 99%. Após 2 horas da administração de 75mg de diclofenaco, as concentrações da substância no fluido sinovial é de 70% da concentração plasmática, sendo maiores no fluido sinovial que no plasma, a partir de 4 horas da administração. O volume de distribuição do diclofenaco sódico é de 1,4L/Kg. Cerca de 50% da dose é metabolizada na sua primeira passagem pelo fígado, e sua biotransformação ocorre por meio de glucuronidação e de sulfatação. Apesar de quase 100% do metabolismo do diclofenaco ser realizado pelo fígado, não há informação suficiente para recomendações a respeito de ajustes de doses em pacientes com insuficiência hepática. O citocromo CYP2C9 participa da produção do principal metabólito do diclofenaco, o 4-hidroxidiclofenaco, que possui atividade farmacológica muito fraca. Outros metabólitos reconhecíveis são os 5-hidroxidiclofenaco, 3'-hidroxidiclofenaco, 4',5-diidroxidiclofenaco e 3'hidroxi-4'metoxidiclofenaco. Cerca de 65% da dose administrada é excretada na urina sob a forma de metabólitos conjugados. Cerca de 1% é excretado pela urina "*in natura*". O restante (35%) é eliminado pela bile, nas fezes. A meia-vida de eliminação do diclofenaco é de aproximadamente 2 horas. A meia-vida da droga no fluido sinovial é 3 vezes mais longa que a meia-vida plasmática. As diferenças de idade não acarretam modificações relevantes na absorção, metabolização e excreção do diclofenaco sódico.

PARACETAMOL:
O paracetamol ou acetaminofeno é um derivado paraminofenol com definida ação analgésica e antipirética. Especificamente, o paracetamol é um potente inibidor da cicloxigenase no sistema nervoso central e, em menor grau, bloqueia a geração dos impulsos de dor na periferia. Sua ação periférica também se deve à inibição da síntese de prostaglandinas e à inibição da síntese ou da ação de outras substâncias que sensibilizam os receptores de dor por estimulação química ou mecânica. Como anti-pirético, o paracetamol age centralmente no centro termo-regulador do hipotálamo, produzindo vasodilatação periférica, o que aumenta o fluxo sanguíneo na pele, com sudorese e perda de calor. Por atuar preferencialmente nas prostaglandinas do centro termorregulador hipotalâmico no sistema nervoso central, não altera a coagulação, o tempo de sangramento e nem a agregação plaquetária. Tem pouco efeito na mucosa gástrica, mesmo em grandes doses. Acredita-se que seu uso com a cafeína leva ao início mais rápido de sua ação e melhora o alívio da dor com menores doses analgésicas, não interferindo com a ação antipirética.
O início de sua ação analgésica ocorre em 30 minutos, durando, em geral, 4 horas. Após a administração oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, atingindo concentrações séricas máximas entre 30 e 60 minutos, meia-vida plasmática de cerca de 2 a 4 horas e meia-vida de eliminação de 4 a 5 horas. A absorção do paracetamol é rápida, ocorrendo em 4,5 minutos, com biodisponibilidade de 60% a 98%. Condições específicas, como cefaleia hemicrania e lesão medular, reduzem a taxa de absorção, provavelmente em razão do aumento do tempo de esvaziamento gástrico e de náuseas. A absorção do paracetamol não é afetada pela gravidez. Sua concentração terapêutica para analgesia é da ordem de 10mg/L. O paracetamol se liga a proteínas

plasmáticas em 10% a 30% da sua concentração plasmática, podendo chegar a 20% a 50% na superdosagem. Essa medicação atravessa a placenta e a barreira hemato-encefálica, atingindo pico de concentração no líquido céfalo-raquidiano em 2 a 3 horas após a administração. Seu volume de distribuição é de 1 a 2 L/Kg. A biotransformação resulta em metabólitos conjugados glucuronados, sulfatos e cisteínicos, assim como metabólitos hidroxilados e desacetilados, excretados pela via urinária e biliar. Aproximadamente 25% da droga é metabolizada na primeira passagem hepática. Os metabólitos do paracetamol são excretados pelos rins, com clearance de 13,5L/hora, sendo que 1% a 4% é excretado "*in natura*". Até 2,6% do medicamento pode ser excretado pelas vias biliares. A meia-vida de eliminação do paracetamol é de 2 a 4 horas. Na presença de insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação está aumentada, podendo chegar a 17 horas em casos de superdosagem. A disfunção renal não altera a sua meia-vida de eliminação. A hemodiálise reduz consideravelmente a meia-vida do paracetamol em 40% a 50%, mas a diálise peritoneal é ineficaz em remover a medicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MIOFLEX A é contraindicado nos casos de úlcera péptica em atividade; hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula; discrasias sanguíneas; diáteses hemorrágicas (trombocitopenia, distúrbios da coagulação), porfiria; insuficiência cardíaca, hepática ou renal grave; hipertensão grave. É contraindicado em pacientes asmáticos nos quais são precipitados crises de asma, urticária ou rinite aguda pelos anti-inflamatórios não esteroidais.

MIOFLEX A é contraindicado para pessoas que fazem uso de isocarboxazida e/ou de fenelzina e/ou tranilcipromina pelo risco de aumento da pressão arterial.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

MIOFLEX A deverá ser usado sob prescrição médica.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos, portanto não é recomendada a administração do MIOFLEX A nesta faixa etária. A possibilidade de reativação de úlceras pépticas (lesão na mucosa do esôfago-gastrintestinal) requer análise cuidadosa quando houver história anterior de dispepsia (indigestão), hemorragia (sangramento) gastrintestinal ou úlcera péptica (lesão na mucosa do esôfago-gastrintestinal).

Nas indicações do MIOFLEX A por períodos superiores a dez dias, deverá ser realizado hemograma (exame de sangue) e provas de função hepática antes do início do tratamento e, periodicamente, a seguir. A diminuição da contagem de leucócitos e/ou plaquetas, ou do hematócrito requer a suspensão da medicação.

O uso prolongado de diclofenaco tem se associado com eventos adversos gastrintestinais graves, como ulceração, sangramento e perfuração do estômago ou intestinos, em especial em pacientes idosos e debilitados. O uso crônico de diclofenaco sódico aumenta o risco de lesão renal, com disfunção.

Condições agudas abdominais podem ter seu diagnóstico dificultado pelo uso do carisoprodol, este pode causar uma contração involuntária do esfíncter de Oddi e reduzir as secreções dos ductos biliar e pancreático.

Pessoas com hipertensão intracraniana ou trauma cranioencefálico não devem fazer uso de MIOFLEX A, da mesma forma que pacientes que possuem a atividade do citocromo CYP2C19 reduzida, seja por doença ou por uso de outras medicações.
O uso prolongado de MIOFLEX A pode levar à drogadição e sua descontinuação, à síndrome de abstinência, quando usado em altas doses e por período prolongado. O uso concomitante com álcool e drogas depressoras do sistema nervoso central não é recomendado.

Observando-se reações alérgicas pruriginosas ou eritematosas, febre, icterícia, cianose ou sangue nas fezes, a medicação deverá ser imediatamente suspensa.

Populações especiais

Uso em idosos

O uso em pacientes idosos deve ser cuidadosamente observado. Pessoas idosas que fazem uso de MIOFLEX A devem ser acompanhadas com cuidado, pois apresentam maior risco de depressão respiratória e de eventos adversos gastrointestinais. Apesar de existirem relatos de meia-vida prolongada do paracetamol em idosos, os dados de farmacocinética não justificam ajustes específicos da dose nessa população. Não houve acúmulo do medicamento com o uso de 1 grama de paracetamol, 3 vezes ao dia, por 5 dias, para dor reumática em um estudo com 12 pacientes muito idosos (média de idade de 89 anos), que recebiam 3 a 8 outros tipos de medicação. O perfil farmacocinético dos esquemas de dose única ou múltiplas doses de paracetamol foi idêntico.

Pacientes com doença cardiovascular

MIOFLEX A deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular, pelo risco de eventos trombóticos cardiovasculares, como infarto ou acidentes vascular cerebral, com o uso de diclofenaco. Em pacientes portadores de doenças cardiovasculares, a possibilidade de ocorrer retenção de sódio e edema deverá ser considerada.

Pacientes desidratados podem apresentar maiores riscos de hipotensão com o uso do carisoprodol

Pacientes com doença hepática ou renal

MIOFLEX A deve ser usado com cautela em pacientes com danos hepáticos ou renais. A ação do medicamento poderá estar alterada nestes pacientes, desta maneira recomenda-se ajustar a dose de MIOFLEX A de acordo com a situação clínica de cada paciente.

A meia-vida da cafeína está aumentada em pacientes com doenças hepáticas como cirrose e hepatite viral. Ajustes da dose devem ser feitos para esse tipo de paciente. Em altas doses, a cafeína causar dorsalgia crônica, desencadear doenças psiquiátricas de base e aumentar a freqüência e a gravidade de efeitos adversos. Os pacientes que fazem uso de medicações que contém cafeína devem ser alertados quanto à limitação da ingestão de outras fontes de cafeína como alimentos, bebidas e outros medicamentos contendo cafeína.

Pacientes com doenças no pulmão obstrutivas ou restritivas

MIOFLEX A deve ser usado com cautela em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas crônicas, pelo risco de depressão respiratória.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É recomendável que os pacientes durante o tratamento com MIOFLEX A evitem dirigir carros, motos e outros veículos, assim como operar máquinas perigosas, pois o carisoprodol pode interferir com essas capacidades.

Sensibilidade cruzada

Existem relatos de reação cruzada do diclofenaco com o ácido acetilsalicílico. Pacientes que apresentaram previamente reações alérgicas graves ao ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não hormonais (exemplos: ibuprofeno, cetoprofeno) devem evitar o uso de MIOFLEX A, em razão do maior risco de broncoespasmos.

Uso na gravidez

Embora os estudos realizados não tenham evidenciado nenhum efeito teratogênico ,desaconselha-se o uso do MIOFLEX A durante a gravidez e lactação.

Categoria de risco na gravidez: D

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELACIONADAS AO DICLOFENACO:

Interação Medicamento-Medicamento:
- Gravidade: Maior
Efeito da interação: aumento do risco de sangramento.
Medicamentos: ardeparina, clovoxamina, dalteparina, desirudina, enoxaparina, escitalopram, famoxetina, flesinoxano, fluoxetina, fluvoxamina, nadroparina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentoxifilina, reviparina, sertralina, tinzaparina, zimeldina.

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

Efeito da interação: toxicidade pelo pemetrexede (mielossupressão, toxicidade renal e gastrintestinal).
Medicamentos: pemetrexede.

Efeito da interação: insuficiência renal aguda.
Medicamentos: tacrolimo.

- Gravidade: Moderada
Efeito da interação: aumento das concentrações plasmáticas de diclofenaco.
Medicamentos: voriconazol.

Efeito da interação: aumento do risco de convulsões.
Medicamentos: levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino.

Efeito da interação: aumento da concentração plasmática de ciprofloxacino.
Medicamentos: ciprofloxacino.

Efeito da interação: redução do efeito anti-hipertensivo.
Medicamentos: anti-hipertensivos da classe dos betabloqueadores (ex.: atenolol) e da classe dos inibidores da ECA (Ex.:captopril, enalapril).

Efeito da interação: aumento do risco de hipoglicemia.
Medicamentos: acetoexamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, tolazamida, tolbutamida.

Efeito da interação: aumento do risco de desenvolvimento de lesões da mucosa gástrica.
Medicamento: desvenlafaxina, dicumarol, duloxetina, acenocumarol, anisindiona, citalopram, clopidogrel, eptifibatida, milnaciprana, fenindiona, femprocumona, ginkgo, prasugrel, venlafaxina, varfarina, ulmeira.

Efeito da interação: redução do efeito diurético, hipercalemia, possível nefrotoxicidade.
Medicamentos: amilorida, canrenoato, espironolactona, triantereno.

Efeito da interação: redução da eficácia diurética e anti-hipertensiva.
Medicamentos: clorotiazida, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida.

Efeito da interação: redução do efeito anti-hipertensivo e aumento do risco de insuficiência renal.
Medicamentos: losartana, valsartana.

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

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

Efeito da interação: aumento do risco de eventos adversos dos anti-inflamatórios não-hormonais.
Medicamentos: matricária.

Efeito da interação: aumento do risco de toxicidade pela digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
Medicamentos: digoxina.

Efeito da interação: diminuição da biodisponibilidade do diclofenaco.
Medicamentos: colestipol, colestiramina.

- Gravidade: Menor
Efeito da interação: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal e/ou antagonismo do efeito hipotensor.
Medicamentos: anlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, flunarizina, galopamil, isradipino, lacidipino, lidoflazina, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, pranidipina, verapamil.

Interação Medicamento-Exame Laboratorial:
- Gravidade: Menor
Efeito da interação: teste de sangue oculto nas fezes falso-positivo.
Medicamentos: teste de sangue oculto nas fezes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELACIONADAS AO CARISOPRODOL:
Interação Medicamento-Medicamento:
- Gravidade: Maior

Efeito da interação: depressão respiratória.
Medicamentos: adinazolam, alprazolam, amobarbital, anileridina, aprobarbital, bromazepam, brotizolam, butalbital, cetazolam, clordiazepóxido, clorzoxazona, clobazam, clonazepam, clorazepato, codeína, dantroleno, diazepam, estazolam, etclorvinol, fenobarbital, fentanila, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, hidrato de cloral, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meperidina, mefenesina, mefobarbital, meprobamato, metaxalona, metocarbamol, metoexital, midazolam, morfina, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, oxibato sódico, oxicodona, oximorfona, pentobarbital, prazepam, primidona, propoxifeno, quazepam, remifantanila, secobarbital, sufentanila, sulfato lipossomal de morfina, temazepam, tiopental, triazolam.

Efeito da interação: depressão do sistema nervoso central.
Medicamentos: Kava.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELACIONADAS À CAFEÍNA:
Interação Medicamento-Medicamento:
- Gravidade: Moderada
Efeito da interação: aumento das concentrações de cafeína e da estimulação do sistema nervoso central.
Medicamento: ciprofloxacino, equinácea, enoxacino, grepafloxacino, norfloxacino, verapamil.
Efeito da interação: aumento do risco de toxicidade pela clozapina (sedação, convulsões, hipotensão).
Medicamento: clozapina.

Efeito da interação: aumento da estimulação do sistema nervoso central.
Medicamento: desogestrel.

Efeito da interação: aumento das concentrações plasmáticas da teofilina.
Medicamento: teofilina.

Efeito da interação: aumento das concentrações no sangue de cafeína e toxicidade (ansiedade, irritabilidade, insônia, aumento da diurese).
Medicamento: fenilpropanolamina, ácido pipemídico, terbinafina.

- Gravidade menor:
Efeito da interação: redução do efeito terapêutico do outro medicamento.
Medicamento: adenosina.

Efeito da interação: redução do efeito sedativo e ansiolítico do outro medicamento.
Medicamento: adinasolam, alprazolam, bromazepam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, quetazolam, temazepam, triazolam.

Efeito da interação: aumento do risco de excitação cardiovascular e cerebral associado a altas concentrações de cafeína.
Medicamento: dissulfiram.

Efeito da interação: aumento do risco de eventos adversos relacionado à cafeína.
Medicamento: mexiletina.

Interação Medicamento-Exame Laboratorial:
- Gravidade: Menor
Efeito da interação: falsa redução dos níveis séricos de fenobarbital.
Exame laboratorial: dosagem do nível sérico de fenobarbital.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELACIONADAS AO PARACETAMOL:
Interação Medicamento- Medicamento:
- Gravidade: Moderada
Efeito da interação: hepatotoxicidade pelo paracetamol, neutropenia.
Medicamento: zidovudina, carbamazepina, diflunisal, isoniazida.

Efeito da interação: aumento do risco de sangramento.
Medicamento: varfarina.

Efeito da interação: potencialização do efeito anti-coagulante.
Medicamento: acenocumarol.

Efeito da interação: redução da eficácia do paracetamol e aumento do risco de hepatotoxicidade.
Medicamento: fenitoína.

- Gravidade: Menor
Efeito da interação: toxicidade pelo cloranfenicol (vômitos, hipotensão, hipotermia).
Medicamento: cloranfenicol.

Interação Medicamento-alimento:
- Gravidade: Maior
Efeito da interação: aumento do risco de hepatotoxicidade.
Alimento: álcool.

Interação Medicamento-Exame Laboratorial:
- Gravidade: Moderada
Efeito da interação: falso aumento dos níveis séricos de ácido úrico.
Exame Laboratorial: dosagem sérica de ácido úrico.

- Gravidade: Menor
Efeito da interação: resultados falso-positivos do teste do ácido 5-hidroxindolacético urinário.
Exame Laboratorial: teste do ácido 5-hidroxindolacético urinário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de MIOFLEX A são circulares, planos, brancos a levemente amarelados, chanfrados tendo em um dos lados a marca “F”.

Evitar calor excessivo (Temperatura superior a 40ºC) Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como regra geral, a dose mínima diária recomendada é de um comprimido a cada 12 horas e a dose máxima de um comprimido a cada 8 horas, a duração do tratamento deve ser a critério médico. Aconselha-se individualizar a posologia do MIOFLEX A, adaptando o quadro clínico, bem como a idade do paciente às suas condições gerais. Deverão ser administradas as mais baixas doses eficazes e, sempre que possível, a duração do tratamento não deverá ultrapassar 10 dias.

Tratamentos mais prolongados requerem observações especiais (vide "Precauções").

Os comprimidos do MIOFLEX A deverão ser ingeridos inteiros (sem mastigar), às refeições, com auxílio de líquido.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): aumento das enzimas hepáticas.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): cefaléia, tontura, insônia, tremor, dor, hemorragia gastrintestinal, perfuração gastrintestinal, úlceras gastrintestinais, diarreia, indigestão, náusea, vômitos, constipação, flatulência, dor abdominal, constipação, pirose, retenção de fluidos corpóreos, edema, *rash*, prurido, edema facial, anemia, distúrbios da coagulação, broncoespasmo, rinite, zumbido, febre, doença viral.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, vertigem, sonolência, agitação, depressão, irritabilidade, ansiedade, alopécia, urticária, dermatite, eczema.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): meningite asséptica, convulsões, pancreatite, hepatite fulminante, insuficiência hepática, depressão respiratória, pneumonia, perda auditiva, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, reações anafilactóides, dermatite

esfoliativa, eritema multiforme, Sindrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica. Outras reações observadas sem frequência conhecida:

Efeitos cardiovasculares: arritmia cardíaca, vasodilatação periférica (altas doses), infarto do miocárdio, angina, aumento do risco de eventos cardiovasculares, redução da perfusão esplâncnica (em neonatos prematuros), palpitações, taquiarritmia, alargamento do complexo QRS do eletrocardiograma (doses moderadas a altas), hipotensão ortostática, síncope.

Efeito dermatológicos: pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite de contato, dermatite liquenóide, dermatose bolhosa linear, necrose de pele, faceíte necrosante.

Efeitos metabólicos-endócrinos: acidose, hipoglicemia, hiperglicemia, distúrbios hidroeletrolíticos (hipocalemia, hipercalemia e hiponatremia), redução de testosterona circulante, aumento da estrona, aumento das globulinas carreadoras de hormônios sexuais, rabdomiólise, aumento da perda de massa óssea, hipotermia.

Efeitos hepato e gastrintestinais: aumento da atividade motora do cólon, cirrose hepática, fibrose hepática, hepatotoxicidade, doença inflamatória intestinal, ulceração colônica, constrição dos diafragmas intestinais, perda protéica, esofagite, proctite, enterocolite pseudomembranosa, melena, icterícia.

Efeitos genito-reprodutivos: doença fibrocística das mamas redução das taxas de concepção, aumento das taxas de gestações múltiplas (homens).

Efeitos hematológicos: coagulação intravascular disseminada, meta-hemoglobinemia, porfiria aguda intermitente.

Efeitos infecciosos: sepse.

Efeitos imunológicos: anafilaxia, reação de sensibilidade cruzada (meprobamato), reação de hiperssensibilidade imune (quadriplegia, tontura, ataxia, diplopia, confusão mental, desorientação, edema angioneurótico e choque anafilático).

Efeitos musculoesqueléticos: dorsalgia crônica, paralisia muscular, fasciculações, destruição acetabular.

Efeitos neurológicos: aumento da vigília, hemorragia cerebral, síndrome de abstinência, redução da capacidade cognitiva), alucinações, psicose, drogadição, amnésia, acidente vascular cerebral, encefalite, mioclonia, parestesia.

Efeitos oftalmológicos: retinopatia, infiltrado de córnea, visão borrada, conjuntivite.

Efeitos otorrinolaringológicos: alteração do timbre de voz.

Efeitos renais: insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica, nefrotoxicidade, necrose papilar, cistite, disúria, hematúria, nefrite intersticial, oligúria, poliúria, proteinúria, angioedema.

Efeitos respiratórios: dispneia, hiperventilação, taquipnéia, edema agudo de pulmões, pneumonite.

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os efeitos tóxicos do carisoprodol podem resultar em torpor, coma, choque e depressão respiratória, sendo indicadas as medidas gerais de tratamento sintomático e de suporte. É

necessária a monitorização cuidadosa do débito urinário. Os efeitos tóxicos podem surgir com a ingestão aguda de altas doses de carisoprodol ou em doses menores associadas a outras medicações depressoras do sistema nervoso central. Um relato de caso utilizou flumazenil como antídoto na intoxicação aguda por carisoprodol, com bons resultados, baseado na sua ação nos receptores GABA com ação semelhante aos benzodiazepínicos. O tratamento de intoxicação aguda com agentes anti-inflamatórios não-esteróides como o diclofenaco sódico consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Diurese forçada pode, teoricamente ser benéfica devido à excreção renal da droga. Diálise ou hemoperfusão são duvidosas na eliminação de agentes anti-reumáticos não-esteróides em decorrência de seu alto índice de ligação a proteínas. As medidas terapêuticas a serem tomadas em casos de complicações decorrentes de superdosagem, tais como: hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrintestinal, depressão respiratória e hepatotoxicidade são o tratamento sintomático e de suporte.

O paracetamol em doses maciças pode causar hepatotoxicidade, que pode não se manifestar até 48 a 72 horas após a ingestão. Intoxicações leves causam anorexia, vômitos, náuseas e desconforto gástrico. Intoxicações graves levam a falência hepática, com coagulopatia e encefalopatia hepática, icterícia, coma, hiperglicemia e acidose láctica. Pode ocorrer lesão renal e cardiomiopatia. Na suspeita de superdosagem, proceder o esvaziamento gástrico por lavagem ou indução do vômito. O uso de carvão ativado mostrou-se benéfico, reduzindo 30% a 50% da absorção do paracetamol, devendo ser usado apenas nos pacientes alertas e protegendo-se as vias aéreas. O antídoto para a superdosagem de paracetamol é a acetilcisteína que deve ser administrada o mais precocemente possível e dentro do período de até 10 horas da ingestão da dose excessiva para maior eficácia. Considerar hemodiálise em casos selecionados.

Os efeitos tóxicos da cafeína, primordialmente excitação do SNC, taquicardia e extra-sístoles, só ocorrem em dosagens extremamente elevadas, assim a possibilidade de toxicidade significativa, devido a este componente do MIOFLEX A é muito improvável. Intoxicações leves a moderadas apresentam-se com sintomas de anorexia, tremores, náuseas, vômitos, estado de alerta e taquicardia, e respondem a infusão de volume e terapia antiemética. Intoxicações graves podem causar hipocalemia, hiperglicemia, acidose metabólica, rabdomiólise, hipotensão, confusão, convulsões, taquicardia e arritmias não fatais. Convulsões e agitação devem ser tratadas com benzodiazepínico, fenobarbital ou propofol, deve-se monitorar e corrigir distúrbios eletrolíticos (hipocalemia) e tratar taquiarritmias com beta-bloqueadores. Não há antídoto específico para a cafeína.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0044
Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220
Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC
0800 97 99 900

Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.
Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120
C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/02/2015	0154420/15-9	10457 SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	0154420/15-9	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido
27/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2015	III – DIZERES LEGAIS (correção do arquivo)	VP/VPS	Comprimido