



MIOFLEX

**(carisoprodol + fenilbutazona +
paracetamol)**

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido

150mg + 75mg + 300mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

MIOFLEX

(carisoprodol + fenilbutazona + paracetamol)

APRESENTAÇÕES

Comprimido. Embalagem contendo 16 comprimidos

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

carisoprodol.....	150mg
fenilbutazona.....	75mg
paracetamol.....	300mg
excipientes – q.s.p.....	1 comprimido (amido, povidona, amidoglicolato de sódio, talco, estearato de magnésio e amido pré-gelatinizado)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos casos agudos de espondilite anquilosante, episódios agudos de artrite reumatoide e osteoartrose, e formas agudas de reumatismo extra-articular, quando não houver resposta ao tratamento com outras substâncias anti-inflamatórias não esteroides, além de todas as situações em que seja necessário aliviar a dor e obter relaxamento da musculatura esquelética.

O alívio da dor e o relaxamento muscular são observados cerca de 1 hora após a ingestão do produto e duram cerca de 6 horas. O efeito anti-inflamatório pode ser sentido após 1 ou 2 dias de uso

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Mioflex é uma associação constituída de três substâncias: carisoprodol, fenilbutazona e paracetamol. A fenilbutazona tem sido empregada na prática clínica desde 1948 como antiflogístico e com efeitos analgésico e antipirético em segundo plano, fundamentando esse emprego em inúmeros ensaios experimentais. A fenilbutazona, derivado pirazólico, é um anti-inflamatório não esteroide, inibidor da enzima ciclooxygenase, diminuindo a síntese de prostaglandinas¹³, interfere nos mecanismos de complexos da inflamação, inibindo a reação imediata (hiperemia), diminuindo a permeabilidade exagerada das paredes capilares presente nos estados inflamatórios, bloqueando a ação da bradicinina e calicidina. Seu efeito analgésico propriamente dito, menor que o antiflogístico, foi demonstrado laboratorialmente em cães e coelhos, por meio da inibição dolorosa da irritação elétrica da polpa dental.¹

O paracetamol apresenta ação analgésica superior aos analgésicos comuns. É rapidamente absorvido, oferecendo níveis plasmáticos imediatos e é eliminado totalmente pela via urinária em 4 horas. O paracetamol tem ainda propriedades antipiréticas e não intervém na contratilidade de vasos sanguíneos, nem modifica a frequência do ritmo cardíaco².

O carisoprodol é um relaxante muscular esquelético com ação central, cujo mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, mas deve estar relacionado aos seus efeitos sedativos⁸.

Associação Paracetamol e Fenilbutazona

A eficácia da associação é comprovada em vários estudos realizados em afecções reumáticas de motoristas profissionais³, em angiologia², em traumatologia⁴, em reumatologia^{5,6}, e nas artroses da coluna¹² no alívio da dor.

A associação paracetamol e fenilbutazona tem ação analgésica superior quando comparada aos ativos utilizados isoladamente¹⁵ e promove uma nítida potencialização dos efeitos, possibilitando uma ação mais rápida no combate da dor^{3,16}. Essa potencialização se dá uma vez que a fenilbutazona retarda o metabolismo de certos grupos químicos entre os quais incluem-se os derivados da acetanilida (paracetamol). Este retardamento na metabolização de uma substância associada, não apenas potencializa o efeito terapêutico da mesma como também diminui significativamente a incidência de efeitos secundários, tendo em vista a possibilidade da utilização de menor quantidade da substância potencializada e potencializadora como ocorre com a presente associação⁷.

Estudo farmacocinético da associação demonstrou que não ocorre acúmulo de metabólitos tanto no sangue quanto nos órgãos¹¹.

Associação de carisoprodol e fenilbutazona

Estudo clínico comparativo da associação de carisoprodol e fenilbutazona no tratamento da síndrome da disfunção da articulação temporomandibular, demonstrou que essa associação atua como relaxante muscular com efeito sedativo e analgésico. Além disso, foi eleito o produto de escolha e o mais eficaz no alívio da dor⁹.

Associação carisoprodol e paracetamol

Esta associação demonstrou ser uma boa combinação, pois une o efeito relaxante do carisoprodol com o efeito analgésico do paracetamol. O carisoprodol atua centralmente na formação reticular e bloqueia os impulsos nervosos eferentes. Além do efeito relaxante muscular, observam-se também um efeito analgésico e um leve efeito antipirético. Para melhorar o efeito analgésico, o carisoprodol foi combinado com uma substância cujo efeito analgésico aparece antes que o efeito relaxante – o paracetamol. A conclusão do estudo foi que devido aos efeitos favoráveis e a boa tolerabilidade, essa

associação é muito útil em casos onde outros analgésicos falharam na obtenção do efeito terapêutico desejado.^{10,14}

Mioflex é indicado nas formas agudas de reumatismo articular e extra-articular, por curto período de tratamento, destaca-se pela adequada combinação dos princípios ativos, utilizados isolados ou em associação em diversos países.

Referências Bibliográficas:

1. Carneiro RA, Kamlot J. Ação analgésica da associação paracetamol - fenilbutazona. Hospital. 1966; 70(5):1292-9.
2. Guerra JC, Chaddad F, Góes S, et al. Observação clínica do efeito analgésico da associação paracetamol – fenilbutazona em angiologia. Hospital. 1968;73(6):1879-90.
3. Mattos H. Uso da associação paracetamol – fenilbutazona em afecções reumáticas de motoristas profissionais. Hospital.1968;74(2):543-8.
4. Wettreich W, Berg RS, Goldbach M. A associação paracetamol – fenilbutazona em traumatologia. Rev Bras Med. 1967;24(5):367-9.
5. Wettreich W, Berg RS, Goldbach M. A associação paracetamol – fenilbutazona em reumatologia. Hospital. 1966;70(2):427-32.
6. Fellet AJ, Meyer J. A associação de um novo analgésico com fenilbutazona em doenças reumáticas. Hospital.1966;70(4):1009-15.
7. Aleixo PLP, Monteiro PR, da Silva AC. Observações clínicas e propriedades analgésicas da associação paracetamol e fenilbutazona. Rev Bras Med. 1966;23(9):648-51
8. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. 32 ed. 1999.
9. Amir A, Sakuda M, Miyazaki T. Comparative effects of muscle relaxants and occlusal bite plate in treatment of temporomandibular joint dysfunction syndrome. J Osaka Univ Dent Sch. 1978;18:1-10.
10. Durionová JK. Experience with the muscle relaxant Scutamil – C. Ther Hung. 1973; 21(3-4):121-4.
11. Koss FW, Mayer D, Haindl H, et al. Pharmacokinetics of N-acetyl-para-aminophenol under the effect of phenylbutazone. Arzneimittelforschung. 1970;20(9):1218-22.
12. Carneiro W, Moraes JPR. Tratamento pela associação de paracetamol - fenilbutazona nas artroses da coluna. Rev Bras Med.1968;25(7):481-2.
13. Zanini AC, Oga S. Fenilbutazona. Guia de medicamentos. 2 ed. São Roque: IPEX. P. 716-7.
14. Scutamil – C symposium. Ther Hung. 1969;17(1):44-5.
15. Maxwell C, Rae JPHM. A new analgesic preparation in clinical practice. Clin Trial J. 1965;2:244-51.
16. Lloyd-Jones M, Campbell AU. Parazolidin: a new compound analgesic preparation. J Coll Gen Pract. 1966;11(4):343-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades:

Este medicamento possui propriedades anti-reumática, anti-inflamatória, analgésica, antipirética e miorrelaxante.

A fenilbutazona exerce ação uricosúrica pela redução da reabsorção tubular do ácido úrico.

No mecanismo de ação da fenilbutazona, a inibição da ciclooxygenase (prostaglandina-sintetase) representa o fator principal, restringindo a produção das prostaglandinas (principalmente as séries “E” e “F”), as quais participam do desenvolvimento da reação inflamatória, dolorosa e febril. Em condições experimentais, a fenilbutazona também inibe as funções leucocitárias (quimiotaxia, liberação/atividade de enzimas lisossômicas).

O paracetamol é um analgésico e antipirético cujo mecanismo de ação parece ser ao mesmo tempo central e periférico.

O carisoprodol é um miorrelaxante de ação central.

Farmacocinética:

Fenilbutazona

A fenilbutazona é rápida e completamente absorvida no trato gastrintestinal.

Após a administração oral, as concentrações séricas máximas são atingidas em 2 horas aproximadamente. Em seguida às doses repetidas de 100, 200 ou 300 mg diariamente, as concentrações séricas médias são de 52, 83 e 95 mcg/mL, respectivamente.

As medidas das áreas sob as curvas das concentrações séricas mostram que, das doses administradas, 63% circulam no plasma como fenilbutazona não modificada, 23% como oxifenbutazona e cerca de 2,5% na forma de outros hidroximetabolitos. É de 98,99% a percentagem de fenilbutazona ligada às proteínas séricas.

A fenilbutazona distribui-se no organismo em diversos tecidos e líquidos, por exemplo, o líquido sinovial. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 75 horas, sendo prolongada nos pacientes geriátricos para cerca de 105 horas.

A fenilbutazona é extensamente metabolizada no fígado, sendo excretada quase inteiramente sob a forma de metabólitos, aproximadamente $\frac{3}{4}$ na urina (cerca de 40% como C-glicuronídeo de fenilbutazona e aproximadamente 10-15% como C-glicuronídeo de hidroxifenilbutazona) e cerca de $\frac{1}{4}$ nas fezes.

Paracetamol

O paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal.

O pico de concentração plasmática é atingido em $\frac{1}{2}$ a 1 hora e a meia-vida plasmática é de 3 horas aproximadamente.

A ação analgésica ocorre através de dois mecanismos de ação:

- Periférico - capacidade de modular os receptores (efeito leve do paracetamol). A ação analgésica é fraca.
- Central - (medula espinhal e tronco cerebral) o efeito do paracetamol na transmissão nociceptiva; mesmo em caso de inflamação, mantém-se.

A ação antipirética deve-se à molécula de anilina, que é uma amina aromática muito tóxica, que apenas serve para a introdução de radicais na estrutura, de forma a diminuir a toxicidade do composto base.. É devido a esta ação que o paracetamol é usado como terapia de escolha no tratamento da febre.

A ação anti-inflamatória é fraca ou inexistente. A reação inflamatória é composta por eventos que ocorrem nos tecidos em resposta à uma agressão ao organismo, que pode ser de diferentes naturezas. Consiste em reações imunologicamente específicas e em reações inatas sem base imunológica (vasculares e celulares) que inibem as enzimas do hipotálamo. O paracetamol não é capaz de inibir a COX quando existem peróxidos (H₂X₂) e radicais livres em concentrações elevadas. É de notar que, nos locais de inflamação normalmente existem grandes concentrações de peróxidos produzidos pelos leucócitos. Quando há peróxidos e radicais livres indicadores de inflamação (mensageiros pós-inflamatórios) a COX fica ativada e produz prostaglandinas. Há fármacos que competem com eles controlando o processo inflamatório.

Ao contrário de outros AINEs (como o AAS), o paracetamol:

- não interfere com a agregação plaquetária;
- não interfere com a ação dos anticoagulantes orais;
- não tem ações metabólicas apreciáveis;
- não modifica o equilíbrio ácido-base;
- não modifica a eliminação do ácido úrico;
- não está associado à Síndrome de Reye em crianças;

O paracetamol é total e rapidamente absorvido por via oral e liga-se a proteínas plasmáticas.

Farmacocinética e metabolismo

O paracetamol é rapidamente e quase completamente absorvido a partir do trato gastrintestinal. O paracetamol tem uma distribuição relativamente uniforme ao longo da maior parte dos fluidos orgânicos.

Biotransformação do paracetamol

O paracetamol não inibe a ativação dos neutrófilos tal como o fazem os outros AINEs.

Doses terapêuticas únicas ou repetidas de paracetamol não têm efeitos nos sistemas respiratório e cardiovascular. Não provoca variações no equilíbrio ácido-base e não produz irritação gástrica, erosão ou sangramento, que podem ocorrer pela administração de salicilatos. Também não tem efeitos sobre as plaquetas, tempo de coagulação ou na excreção de ácido úrico.

É quase completamente metabolizado no organismo pelas enzimas microssomais hepáticas (o paracetamol é o substrato para a isoenzima CYP1A2-cit. P450).

Durante a permanência do paracetamol no organismo este vai ser biotransformado/metabolizado, ou seja, a sua molécula vai sofrer a ação de enzimas que pertencem a sistemas enzimáticos que mantêm o metabolismo normal do organismo, que modificam a sua estrutura e consequentemente as suas características físico-químicas e farmacológicas, podendo resultar moléculas mais simples ou mais complexas.

Os metabólitos são mais hidrossolúveis do que os fármacos que lhes deram origem porque normalmente contêm maior número de grupos funcionais hidrofílicos, ou porque apresentam frações da molécula relativamente poucas lipofóbicas. Estes tendem a estar, em regra, mais ionizados em pHs fisiológicos formando sais hidrossolúveis (havendo exceções), para tornar os metabólitos mais facilmente excretáveis do que os fármacos originais que, por sua vez são demasiadamente lipofílicos para serem absorvidos.

A biotransformação nem sempre implica na perda total ou parcial da atividade farmacodinâmica; também pode originar metabólitos ativos, tóxicos ou inativos.

A biotransformação dos fármacos faz-se frequentemente por várias reações químicas simultâneas ou sucessivas, dependendo da formação dos metabólitos das reações enzima/substrato existentes no momento.

Após doses terapêuticas, 90% a 100% do fármaco pode ser recuperado na urina durante o 1º dia, primariamente após conjugação hepática com o ácido glucurônico (+/-60%), ácido sulfúrico (+/-35%) ou cisteína (+/-3%). Pequenas quantidades dos metabólitos hidroxilados e acetilados também podem ser detectados.

As crianças têm menor capacidade de glucuronidação do fármaco, do que os adultos.

Uma pequena porção de paracetamol é metabolizada pelo citocromo P450, ocorrendo hidroxilação para formar NAPQI (N-acetyl-benzoquinoneimina), um intermediário altamente reativo. Este metabólito normalmente reage com grupos sulfidrila da glutationa. No entanto, após a ingestão de altas doses de paracetamol, o metabólito é formado em quantidades suficientes para depletar a glutatona hepática.

Um exemplo de um intermediário reativo tóxico é um metabólito do paracetamol, que é muito reativo e que se liga a nucleófilos tais como a glutatona.

Quando a glutatona celular é depletada, o metabólito liga-se a macromoléculas celulares, mecanismo pelo qual se manifesta a toxicidade hepática do paracetamol.

O paracetamol é mais tóxico, quando as enzimas do citocromo P450 estão aumentadas, tal como após a exposição ao etanol ou ao fenobarbital, uma vez que estes são responsáveis pela produção de metabólitos tóxicos.

A biotransformação dos fármacos pode ter lugar em diversos órgãos: rim, intestino (incluindo a via biliar) e pulmão.

O fígado é o órgão mais importante, devido à sua diversidade enzimática e, tem importância quantitativa resultante da sua massa, retículo endoplasmático e citosol.

Carisoprodol

O carisoprodol também é bem absorvido por via oral, sofre metabolismo no fígado e é excretado por via renal sob a forma de metabólitos. O seu modo de ação é através do bloqueio da atividade interneuronal na formação reticular descendente e na medula espinhal.

A absorção oral alcança níveis efetivos em 30 min; pico plasmático de 4 hs com duração de ação de 4 a 6 hs e meia-vida de eliminação de 8 hs. Metabolismo hepático com menos de 1% de excreção renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes predispostos a dispesprias, ou sabidamente portadores de alguma lesão da mucosa gástrica. Não deve ser administrado a pacientes com intolerância gástrica ao ácido acetilsalicílico, a portadores de lesão hepática grave e a pacientes hemofílicos.



Deve-se tomar cuidado em pacientes com função renal comprometida, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial grave, alterações da tireoide, hipersensibilidade aos derivados pirazólicos e síndrome de Sjögren.

Como outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, este medicamento também é contraindicado para pacientes nos quais os acessos de asma, urticária, ou rinite aguda são desencadeados pelo ácido acetilsalicílico ou por outros medicamentos inibidores da prostaglandina-sintetase. É contraindicado nos casos de porfiria aguda intermitente.

Como todo medicamento, é absolutamente contraindicado nos três primeiros meses de gravidez e, após esse período, só deve ser empregado nos casos de absoluta necessidade e sob orientação médica. Embora, ao contrário de vários outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, não se tenha constatado relação causal entre a fenilbutazona e o fechamento prematuro do ducto arterioso no feto, a medicação não deverá ser administrada nos 3 últimos meses de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 14 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deverá ser usado no máximo durante uma semana. Em tratamentos prolongados, recomenda-se o controle periódico do quadro sanguíneo.

A fenilbutazona pode inibir a função plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito reversível. Pode também ocorrer a diminuição da contagem de leucócitos e/ou plaquetas, ou do hematocrito, diante de tal quadro deve-se suspender a medicação.

Assim, deve-se ter cautela em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes, tais como os cumarínicos (warfarina).

O uso de Mioflex deve ser interrompido pelo menos 2 semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico.

A possibilidade de reativação de úlceras pépticas requer cuidadosa observação médica, mesmo em se tratando de casos remotos de dispesias, hemorragias gastrintestinais ou úlceras pépticas.

Atenções especiais devem ser dadas para pacientes que possuem:

- Insuficiência cardíaca
- Doenças cardiovasculares, devido à possibilidade da retenção de sódio e edema.
- Lúpus eritematoso disseminado, pois a fenilbutazona pode agravar ou exacerbar o quadro,
- Hipertensão arterial.
- Problemas hematológicos e tomam anticoagulantes.
- Portadores de úlcera péptica.
- Problemas renais com prejuízo da função renal ou depleção do volume extracelular, que são altamente suscetíveis de sofrerem redução no fluxo sanguíneo renal.
- Problemas hepáticos.
- Hipersensibilidade aos anti-inflamatórios não esteroidais ou ao ácido acetilsalicílico.
- Asma.

Observando-se reações alérgicas, febre, dor de garganta, sialadenites (inflamação das glândulas salivares), icterícia (coloração amarelada de pele e mucosas) ou sangue nas fezes, a medicação deverá ser suspensa imediatamente.

Deverão ser tomados cuidados especiais nos pacientes idosos, geralmente mais sensíveis aos medicamentos.

Não use outro medicamento que contenha paracetamol.

Gravidez:

Categoria C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

O paracetamol atravessa a placenta e, as células do fígado fetais são capazes de metabolizar o paracetamol causando um risco de superdosagem no feto. Ele atravessa a barreira placentária e fica em muito maior quantidade no sangue fetal, em relação ao sangue materno. Após superdosagem com paracetamol, numa grávida, deve-se começar o mais cedo possível o tratamento com N-acetilcisteína (NAC). A ingestão por uma mãe de doses recomendadas de paracetamol não é um risco para o feto ou lactentes.

Embora suas substâncias ativas passem para o leite materno em pequenas quantidades, as lactantes deverão suspender a amamentação ou o tratamento.

Durante o tratamento, recomenda-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A ação irritante do álcool no estômago é aumentada quando é ingerido com este medicamento, podendo aumentar o risco de úlcera e sangramento.

Pacientes com intolerância ao álcool, ou seja, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de certas bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face, demonstram que podem ser portadores de síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada.

O carisoprodol por ser um relaxante muscular esquelético de ação central, provoca a sedação. Portanto, recomenda-se ao paciente que durante o tratamento ele não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fenilbutazona pode aumentar a atividade de:

- Anticoagulantes orais: aumenta a atividade dos anticoagulantes orais como os cumarínicos (warfarina e a fenindiona) e a heparina. Os anticoagulantes podem acentuar o seu efeito hemorrágico.
- Antidiabéticos orais: glibenclamida, clorpropamida, repaglinida, nateglinida, acarbose, rosiglitazona, pioglitazona, sitagliptina e vildagliptina.
- Fenitoína: anticonvulsivante que pode ter sua degradação metabólica diminuída, aumentando seu efeito.
- Insulina
- Lítio: a fenilbutazona causa aumento de reabsorção tubular deste elemento, elevando, portanto, sua concentração sérica quando tomados juntamente.
- Metotrexato: aumenta a atividade e os efeitos tóxicos desta substância.
- Esteroides adrenocorticoides: tais como a hidrocortisona e a aldosterona, proporcionam o aumento da irritação e sangramento estomacal.
- Anti-inflamatórios não hormonais: como por exemplo, o naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, diclofenaco, aceclofenaco, sulindac, nimesulida, fentiazac, indometacina, cеторолако, etc., podem aumentar os efeitos colaterais.
- Álcool
- Cloroquina
- Ciclosporina: pode aumentar o efeito nefrotóxico.
- Sulfonamidas: sulfametazol, sulfametoxazol, sulfadiazina.

Fenilbutazona pode acelerar o metabolismo de:

- Dicumarol, aminofenazona, digitoxina, e a cortisona através da indução de enzimas microssomais hepáticas.

Fenilbutazona tem sua duração e/ou efeito diminuídos com:

- Barbitúricos (fenobarbital, tiopental, tiamilal, metohexital, secobarbital, pentobarbital).
- Clorofenamina,
- Rifampicina,
- Prometazina
- Prednisona.

A meia-vida de eliminação da fenilbutazona (normalmente cerca de 75h) se reduz para aproximadamente 57 h.

- Colestiramina: reduz a absorção entérica da fenilbutazona, aumentando a sua eliminação.

Fenilbutazona tem sua duração e/ou concentração aumentada com:

- Metilfenidato: a concentração sérica da oxifenbutazona se eleva e a meia-vida de eliminação da fenilbutazona é prolongada, quando as duas substâncias são tomadas juntamente.
- Esteroides anabólicos tais como o anadrol, oxadrin e durabolin: aumentam a concentração da oxifenbutazona.

Medicamentos que aumentam a hepatotoxicidade do paracetamol:

- Probenecida, carbamazepina, hidantoína, rifampicina e sulfimpirazona.
- Barbitúricos (fenobarbital, tiopental, tiamilal, metohexital, secobarbital, pentobarbital),
- Antibióticos tais como a rifampicina e algumas quinolonas, como o ciprofloxacino: podem se associar ao paracetamol e provocar uma lesão de fígado.

Carisoprodol tem sua ação aumentada com:

- Álcool: aumenta a sonolência.
- Depressores centrais: aumentam a sonolência.
- Indutores do sono, hipnóticos ou barbitúricos, tais como o fenobarbital.
- Ansiolíticos: diazepam, lorazepam.
- Opiáceos ou narcóticos: morfina, heroína, codeína, meperidina.
- Inalantes ou solventes (colas, tintas, removedores e outros).

Alimentos:

- A administração de paracetamol com alimentos retarda a absorção do fármaco. A ingestão crônica e excessiva de álcool pode aumentar a hepatotoxicidade potencial do paracetamol.

Exames de laboratório:

- A fenilbutazona desloca o hormônio tireoidiano (T3, T4 e TSH) das suas ligações com as proteínas do soro e pode, desta maneira, dificultar a interpretação das provas da função da tireoide.
- O paracetamol pode interferir nos exames de glicemia em fitas reagentes diminuindo em até 20% os valores medidos médios de glicose.
- A bentiromida fica invalidada nos resultados dos testes da função pancreática, a menos que o uso de paracetamol seja descontinuado três dias antes da realização do exame.
- Na determinação do ácido úrico no sangue, o paracetamol pode produzir valores falsamente aumentados, quando for utilizado o método de tungstato.
- O paracetamol pode produzir falsos resultados positivos na determinação qualitativa do ácido 5-hidroxiindolacético, um metabólito de serotonina, quando for utilizado o reagente nitrozonáftol. Durante a coleta deve ser evitado o consumo de alimentos ricos em serotonina, como por ex. o leite e seus derivados, carne de peru, requeijão, carne, peixe, banana, tâmara, amendoim, ovos, fígado, soja, grãos integrais e levedo de cerveja, vegetais verdes, frutos do mar e castanha do Pará, todos os alimentos ricos em proteínas

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Evitar calor excessivo (temp. superior à 40°C). Proteger da luz e umidade Validade do produto: 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.

Comprimido circular, plano e branco a levemente amarelado com a marca “F” em uma das faces.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

USO ADULTO

Para as doenças reumáticas, como norma, podem ser recomendadas as seguintes doses:

Tomar 2 comprimidos, de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 e depois 2 a 3 comprimidos por dia, (1 comprimido a cada 12 horas ou 1 comprimido a cada 8 horas), com um pouco de água e sem mastigar. O prazo para esta alteração na posologia ficará a critério médico.

Como analgésico e relaxante muscular:

Tomar 2 comprimidos por vez, no máximo 3 vezes ao dia.

Recomenda-se individualizar a posologia, adaptando-se em particular ao quadro clínico, bem como à idade do paciente e às suas condições gerais. Devem ser utilizadas as doses mínimas eficazes.

Mioflex não deve ser administrado em altas doses, ou por períodos prolongados, sem controle médico.

Não ultrapassar o limite de 4000 mg de paracetamol por dia e a não consumir álcool durante o uso deste medicamento, pois ele aumenta o risco de dano hepático.

Ao prescrever este medicamento, verifique se o paciente já está usando outro medicamento que contenha paracetamol.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas leves:

- Reação alérgica e ressecamento da pele (raras), irritação estomacal, náuseas, vômitos, vertigem e cefaleia.
- Edema por retenção de líquidos.

Reações adversas sérias:

- Choque anafilático.
- Hemorragia silenciosa no estômago e intestinal.
- Estomatites
- Recorrência da úlcera péptica com ou sem hemorragia.
- Hepatite
- Pancreatite
- Insuficiência renal, nefrite, principalmente em pacientes que dependem das prostaglandinas para o funcionamento renal.
- Danos ao miocárdio
- Febre medicamentosa
- Rash cutâneo
- Asma: têm sido reportados casos de crise asmática, particularmente em pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico.
- Bócio.
- Distúrbios da visão.
- Sialadenites.

Reações adversas raras:

- Síndrome de Stevens-Johnson,



- Síndrome de Lyell,
- Leucopenia,
- Trombocitopenia,
- Agranulocitose,
- Anemia aplásica
- Metahemoglobinemia e,
- Anemia hemolítica.

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

Quando a posologia recomendada tiver sido sensivelmente excedida, podem ocorrer as seguintes complicações: náuseas, ânsia de vômito, dores gastrintestinais ou ulcerações, depressão respiratória, hipotensão, coma, convulsões, insuficiência hepática e renal, trombocitopenia, leucopenia e elevação dos valores das transaminases.

O órgão mais atingido pelo paracetamol é o fígado e as evidências de toxicidade podem aparecer de 40 a 72 horas após a ingestão.

O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para obter bons resultados. Os cuidados apropriados de suporte devem ser realizados apenas por profissional devidamente habilitado.

Tratamento a ser seguido pelo profissional habilitado:

Proceder à indução do vômito e/ou lavagem gástrica.

Administrar carvão ativado e, se necessário, purgativo salino, respiração artificial e medidas de suporte da circulação, anticonvulsivantes (diazepam I.V.) e hemodiálise.

A determinação da concentração sérica de paracetamol deve ser obtida o mais rápido possível, mas não antes de 4 horas após a ingestão. A determinação da função hepática deve ser obtida inicialmente e a seguir a cada 24 horas.

O antídoto, N-acetilcisteína, deve ser administrado com urgência e dentro das 16 primeiras horas após a ingestão para obter bons resultados. O seguinte esquema pode ser utilizado, usando N-acetilcisteína injetável:

- Dose inicial de 150 mg/kg de peso, intravenosa por 15 minutos, seguida de infusão de 50mg/kg de peso em 500 mL de Dextrose 5% por 4 horas e a seguir 100 mg/kg de peso em 1 litro de Dextrose 5% nas próximas 16 horas (totalizando 300 mg/kg de peso em 20 horas).

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



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0075

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



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 - Indústria Brasileira

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	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/01/2015		10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2015		10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2015	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido