

BENOFLEX P

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

450 mg + 50 mg + 35 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação à legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

BENOFLEX P

paracetamol
cafeína anidra
citrato de orfenadrina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 450 mg + 50 mg + 35 mg: embalagens com 12 ou 120.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

BENOFLEX P:

Cada comprimido contém 450 mg de paracetamol, 50 mg de cafeína anidra e 35 mg de citrato de orfenadrina equivalente a 20,4 mg de orfenadrina base.

Excipientes: amido, povidona e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

No alívio da dor associada a contraturas musculares, incluindo cefaleia tensional.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança da associação paracetamol, orfenadrina e cafeína foi avaliada em estudo clínico randômico, duplo cego, comparativo, envolvendo 90 pacientes portadores de lombalgia associada à espasticidade muscular. Os pacientes foram alocados em um dos três grupos de tratamento: paracetamol 450 mg + orfenadrina 35 mg + cafeína 50 mg ou paracetamol 450 mg + cafeína 50 mg ou orfenadrina 35 mg + cafeína 50 mg e receberam 2 comprimidos de 6 em 6 horas (8 comprimidos diários).

Em todos os parâmetros considerados, o grupo paracetamol + orfenadrina + cafeína obteve melhores resultados em relação aos grupos comparadores. Considerando espasmo muscular e controle da dor, o grupo paracetamol 450 mg + orfenadrina 35 mg + cafeína 50 mg apresentou 94% de resposta para cada critério. A análise dos dados obtidos nesse estudo indicou que houve uma melhor ação analgésica e miorrelaxante com a associação paracetamol + orfenadrina + cafeína quando comparada aos fármacos em associações binárias. Os autores concluíram que a associação de BENOFLEX P é capaz de aliviar a dor de maneira mais eficaz do que analgésicos ou miorrelaxantes isolados sem aumento dos efeitos colaterais (Pinheiro et al, 1981).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O N-acetilparacetamol-p-aminofenol (acetaminofen, paracetamol ou APAP) é um analgésico não-salicilado capaz de produzir níveis de analgesia comparáveis aos dos salicilados. É bem tolerado e raramente produz as reações adversas comumente causadas pelos salicilados, tais como: irritação gástrica e fenômenos hemorrágicos. O mecanismo de ação do paracetamol ainda não está completamente esclarecido, mas sabe-se que exerce efeito inibitório sobre as ciclooxigenases (COX) e apresenta ação serotoninérgica ao nível do sistema nervoso central.

A orfenadrina, um derivado metilado da difenidramina, é um típico anti-histamínico antagonista H1, com um moderado efeito sedativo central. Apresenta atividade antagonista dos receptores muscarínicos M1, M2 e M3 da acetilcolina. Adicionalmente é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), os quais desempenham importante papel no fenômeno da hiperalgesia e sensibilização central. Este tríplice mecanismo de ação (anti-histamínico central, anticolinérgico e antagonista NMDA) confere à orfenadrina propriedades relaxantes musculares e analgésicas. Sua ação analgésica é potencializada pela dipirona e pela cafeína anidra presentes na fórmula de BENOFLEX P.

A cafeína é um fármaco do grupo das metilxantinas, com amplo espectro de ações farmacológicas. Apesar do conhecido efeito estimulante central, atualmente são reconhecidas as propriedades da cafeína na ampliação dos efeitos dos analgésicos não-opiáceos, devido ao bloqueio periférico da ação pró-nociceptiva da adenosina. A

caféina isolada tem atividade analgésica pequena ou nula, tendo um papel de fármaco adjuvante na associação com analgésicos.

Propriedades farmacocinéticas

O paracetamol é rapidamente absorvido com uma biodisponibilidade variando entre 60% e 98%, metabolização hepática e excreção predominantemente renal. A meia-vida de eliminação varia entre 1 e 4 horas.

A orfenadrina é bem absorvida no trato gastrointestinal, atingindo concentração sérica máxima entre 2 e 4 horas; sua meia-vida de eliminação situa-se entre 13 e 20 horas, na forma de metabólitos inativos.

A caféina é muito bem absorvida por via oral, com 100% de biodisponibilidade; o pico de concentração plasmática é usualmente alcançado na primeira hora e a meia-vida de eliminação é de 3 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com miastenia grave;
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao paracetamol, ao citrato de orfenadrina, à caféina ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Devido ao fraco efeito anticolinérgico da orfenadrina, não deve ser utilizado em pacientes com glaucoma, obstrução pilórica ou duodenal, acalasia do esôfago, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática, obstrução do colo vesical;
- Devido à presença de paracetamol, BENOFLEX P não deve ser administrado a pacientes com deficiência da função hepática e/ou renal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O paracetamol não deve ser administrado por períodos prolongados ou em altas doses, sem recomendação médica ou do cirurgião-dentista. O paracetamol é praticamente destituído de efeitos nocivos sobre a mucosa gastrointestinal, sendo bem tolerado por pacientes acometidos de gastrite e/ou úlcera péptica, desde que seguidas as recomendações médicas nestes casos.

Pode ocorrer hepatotoxicidade mesmo com o uso do paracetamol em doses terapêuticas após tratamento de curta duração e em pacientes sem disfunção hepática pré-existente (ver seção “Reações Adversas”).

Aconselha-se cautela em pacientes com possível sensibilidade à aspirina e/ou fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Reações adversas cutâneas severas: reações cutâneas que implicam em risco de vida como síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) foram reportados com o uso de BENOFLEX P. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e devem ser monitorados de perto quanto às reações cutâneas. Se ocorrerem sintomas ou sinais de SSJ e NET (por exemplo: rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões na mucosa) os pacientes devem interromper o tratamento com BENOFLEX P imediatamente e procurar ajuda médica.

Devido à orfenadrina, pacientes mais sensíveis podem apresentar sensação de relaxamento geral e ter os seus reflexos alterados, embora a caféina tenda a corrigir este efeito. Também devido à orfenadrina, BENOFLEX P deve ser utilizado com cautela em pacientes com taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência coronária ou descompensação cardíaca. A segurança do uso a longo prazo da orfenadrina não foi estabelecida, portanto, em casos de prescrição sob forma prolongada, é aconselhável realizar controles periódicos hematológico, urinário e da função hepática.

Se ocorrer reação de hipersensibilidade, o medicamento deve ser descontinuado. O paciente deve ser orientado a procurar o médico imediatamente em casos de reações graves, mesmo que não sejam notados alguns dos sinais ou sintomas de superdose.

A suspensão do tratamento e consulta ao médico deve ocorrer se:

- os sintomas não melhorarem;
- novos sintomas ocorrerem;

- dor e/ou febre persistirem ou piorarem;
- vermelhidão e/ou inchaço estiverem presentes.

Gravidez e lactação

A segurança do uso deste medicamento durante a gravidez ainda não foi estabelecida, portanto, os benefícios do uso em mulheres que potencialmente possam engravidar, bem como durante a gravidez, devem ser avaliados contra os riscos potenciais. Apesar do paracetamol atravessar a barreira placentária, até o momento não foi demonstrada nenhuma evidência de malformações congênitas produzidas pelo paracetamol em estudos realizados em animais. Além disso, em seres humanos não se demonstrou, até o momento, nenhum efeito teratogênico produzido pelo paracetamol.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Pacientes idosos

Pode ocorrer um certo grau de confusão mental. Estes efeitos, além de serem raros, tendem a desaparecer com a redução das doses e raramente exigem a interrupção do tratamento.

Em pacientes idosos deve-se considerar a possibilidade de insuficiência hepática e renal.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A orfenadrina pode prejudicar a capacidade do paciente para o desempenho de atividades como operar máquinas ou conduzir veículos.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento:

A administração com medicamentos que inibem o esvaziamento gástrico, como a propantelina, retarda a absorção do paracetamol. Do mesmo modo, a administração concomitante com drogas que aceleram o esvaziamento gástrico, como a metoclopramida, pode acelerar a absorção.

O risco de toxicidade do paracetamol pode ser aumentado em pacientes recebendo outros fármacos potencialmente hepatotóxicos ou fármacos que induzam enzimas microssomais hepáticas, tais como certos antiepiléticos (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), hidantoína, rifampicina, álcool e sulfimpirazona. O metabolismo induzido resulta em produção elevada de metabólitos oxidativos hepatotóxicos do paracetamol. A hepatotoxicidade ocorrerá se este metabólito exceder a capacidade de ligação da glutatona.

O paracetamol pode aumentar o risco de sangramento em pacientes que utilizam varfarina e outras antivitamina K. Pacientes que utilizam paracetamol concomitantemente com antivitamina K devem ser monitorados apropriadamente quanto à coagulação e ao risco de sangramento.

A coadministração de flucloxacilina com paracetamol pode levar à acidose metabólica, particularmente em pacientes que apresentem fatores e risco de depleção de glutatona, tais como sepse, má-nutrição ou alcoolismo crônico.

O paracetamol pode diminuir a excreção do cloranfenicol causando risco de aumento de toxicidade.

A administração de paracetamol com zidovudina (AZT) aumenta o risco de neutropenia. Portanto, essa associação deve ser avaliada por um médico.

Confusão, ansiedade e tremores foram relatados em alguns pacientes que receberam orfenadrina concomitantemente com propoxifeno.

Agentes anticolinérgicos, como a orfenadrina, não controlam a discinesia tardia associada ao uso prolongado de antipsicóticos. Seu uso pode mesmo exacerbar os sintomas de liberação extrapiramidal associados a estas drogas.

Medicamento-exames laboratoriais e não laboratoriais:

O paracetamol pode interferir na medição da glicemia feita através de testes em fitas reagentes, diminuindo em até 20% os valores médios de glicose. No teste de função pancreática, utilizando-se a bentiromida, o paracetamol invalida os resultados. Recomenda-se a interrupção do tratamento com BENOFLEX P pelo menos

3 dias antes da realização do teste. Na determinação do ácido úrico sérico, o paracetamol pode produzir valores aumentados do mesmo, quando o método de tungstato de ácido úrico é utilizado. Na determinação qualitativa do ácido 5-hidroxi-indolacético, o paracetamol pode produzir resultados falsos positivos quando for utilizado o reagente nitrosonaftol. O teste quantitativo não é alterado pelo paracetamol.

Medicamento-alimento:

A administração com alimentos que inibem o esvaziamento gástrico retarda a absorção do paracetamol.

Medicamento-sustância química:

O uso prolongado de paracetamol pode aumentar o risco de lesão hepatocelular em alcoólatras crônicos ou em pacientes sob tratamento com medicamentos hepatotóxicos ou indutores de enzimas hepáticas, embora relatos destes eventos sejam raros. Esta hepatotoxicidade pode ser causada pela indução do sistema microssomal hepático, resultando em aumento de metabólitos tóxicos ou por quantidades reduzidas de glutathione, responsável pela conjugação dos metabólitos tóxicos.

Os relatos geralmente envolvem casos de alcoolismo crônico severo e doses de paracetamol que muitas vezes excedem as doses recomendadas e frequentemente envolvem considerável superdose.

Recomenda-se evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BENOFLEX P deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Prazo de validade: 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.

Características físicas e organolépticas

Comprimido convexo, branco a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

BENOFLEX P 450 mg + 50 mg + 35 mg: 1 a 2 comprimidos respeitando-se o intervalo de 8/8h ou de 6/6h, fora do horário das refeições, pois sua administração em conjunto com alimentos pode retardar a absorção e o efeito do medicamento.

Não ultrapassar a dose máxima diária de 8 comprimidos.

A duração do tratamento não deverá exceder 3 dias seguidos, a menos que prescrito pelo médico.

Não há estudos dos efeitos de BENOFLEX P administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Interrupção do tratamento

O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimado pelos dados disponíveis).

Foram descritas com o uso de paracetamol reações de hipersensibilidade como náuseas. Lesões eritematosas na pele, erupções cutâneas, urticária, eritema e eritema pigmentar fixo, febre, hipoglicemia e icterícia ocorrem raramente. Embora de incidência extremamente rara, há relatos de óbito devido a fenômenos hepatotóxicos provocados pelo paracetamol. Podem ocorrer raramente discrasias sanguíneas como leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, e pancitopenia. Em pessoas com comprometimento metabólico, ou mais susceptíveis, pode ocorrer acidúria piroglutâmica.

Com frequência desconhecida podem ocorrer agranulocitose, anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantematosa aguda generalizada, erupção medicamentosa fixa (ver seção “Advertências e Precauções”), angioedema, choque anafilático, hepatite citolítica, que pode levar à insuficiência hepática aguda, e síndrome de Kounis. Pode ocorrer também, com frequência desconhecida, broncoespasmo.

A orfenadrina, como todo anticolinérgico, pode produzir bradicardia ou taquicardia, arritmias cardíacas, secura da boca, sede, diminuição da sudorese, midríase, dificuldade de acomodação visual. Especialmente com doses tóxicas, pode ocorrer: ataxia, distúrbio da fala, disfagia, agitação, pele seca e quente, taquicardia, palpitação, disúria ou retenção urinária, dilatação da pupila, tontura, alucinações, aumento da pressão intraocular, náuseas e vômitos, cefaleia, constipação, diminuição dos movimentos peristálticos intestinais, delírio e sonolência.

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

10. SUPERDOSE

Atenção médica imediata é crucial para adultos, mesmo que não sejam notados alguns dos sinais ou sintomas de superdose.

Sintomas

Náusea, vômito, anorexia, palidez, dor abdominal geralmente podem ocorrer durante as primeiras 24 horas após a ingestão de superdose de paracetamol.

A ingestão de superdose de paracetamol pode causar citólise hepática que pode levar a insuficiência hepatocelular, acidose metabólica, encefalopatia, coma e morte. Aumento dos níveis de transaminases hepáticas, lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubina com redução do nível de protrombina podem aparecer entre 12 e 48 horas após a superdose aguda. Também podem ocorrer pancreatite, insuficiência renal aguda e pancitopenia.

Em adultos e adolescentes, qualquer indivíduo que tenha ingerido quantidade desconhecida de paracetamol ou que seja desconhecido o tempo de ingestão, deve ter o nível plasmático de paracetamol obtido e ser tratado com *N*-acetilcisteína. Não aguardar os resultados do doseamento dos níveis plasmáticos de paracetamol para iniciar o tratamento com *N*-acetilcisteína. Deve-se iniciar imediata descontaminação gástrica. Um doseamento do paracetamol plasmático deve ser obtido o mais breve possível, mas não antes que 4 horas após a ingestão. Estudos das funções hepáticas devem ser obtidos inicialmente e repetidos em intervalos de 24 horas.

A orfenadrina é uma droga potencialmente tóxica e há relatos de mortes associadas à superdose (ingestão de 2 a 3 g de uma só vez). Efeitos tóxicos, tipicamente anticolinérgicos, podem ocorrer em 2 horas, em intoxicação aguda, com convulsões, arritmias cardíacas e morte. A cafeína tem ação estimulante central, podendo acentuar os sintomas excitatórios da orfenadrina.

Tratamento

Em caso de superdose aguda de BENOFLEX P, a absorção do medicamento deve ser reduzida por indução de êmese, lavagem gástrica, administração de carvão ativado ou combinação das três medidas. Deve-se manter o paciente hidratado, sob rigoroso controle do equilíbrio ácido-básico e monitorização das condições respiratórias, cardíacas e neurológicas.

Fisostigmina, na dose de 0,5 a 2 mg por via subcutânea, endovenosa ou intramuscular, repetida a cada 1 ou 2 horas, é antídoto dos efeitos anticolinérgicos da orfenadrina, quando estes forem muito intensos. Sua utilização deve, entretanto, ser ponderada, pois ela pode produzir vários efeitos cardíacos e respiratórios. Em caso de superdose não complicada é mais seguro aguardar a remissão espontânea de toxicidade do anticolinérgico.

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

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

MS 1.1300.0184

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB221113

Anexo B

Histórico de Alteração para a 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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
05/08/2013	0637587/13-1	(10458) MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções</p> <p>6. Interações Medicamentosas</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações Adversas</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?/ 10. Superdose</p> <p>Dizeres Legais</p>	VP/VPS	Comprimidos 450 mg + 50 mg + 35 mg

26/02/2014		(10451) MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos 450 mg + 50 mg + 35 mg
------------	--	--	----	----	----	----	---	--------	--