

BENZIFLEX® LIS
clonixinato de lisina + cloridrato de ciclobenzaprina

EMS S/A

Comprimido revestido

125 mg + 5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BENZIFLEX® LIS

clonixinato de lisina + cloridrato de ciclobenzaprina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 125 mg + 5 mg contém:

clonixinato de lisina.....	125 mg
cloridrato de ciclobenzaprina.....	5 mg
excipiente* q.s.p.	1 com rev

*dióxido de silício, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, povidona, crospovidona, manitol, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e azul brilhante 133 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BENZIFLEX® LIS é indicado para o tratamento da dor de origem musculoesquelética, principalmente quando acompanhada de contratura muscular, como ocorre nos quadros associados ao período pós-operatório, lombalgia, cervicobraquialgia, fibromialgia e torcicolo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo-cego, randomizado, cinquenta e cinco pacientes ambulatoriais (maiores de 20 anos de idade), com síndromes dolorosas cervicobraquiais, com predominância de espasmo muscular, foram avaliados durante um período de quatro dias. Vinte e oito pacientes foram tratados com clonixinato de lisina 125 mg, e vinte e sete com uma associação de doses fixas de clonixinato de lisina 125 mg mais ciclobenzaprina 5 mg, ambos num esquema de um comprimido a cada oito horas. A sintomatologia de comprometimento músculo-articular foi avaliada antes e dentro de dois a quatro dias. Em cada controle, as taxas de tumefação, dor à palpação e dor relacionada à movimentação ativa e passiva, limitação funcional articular ao exercício e contratura foram medidas segundo um escore de 0 a 3.

A associação clonixinato de lisina mais ciclobenzaprina mostrou-se mais eficaz do que o clonixinato de lisina isolado na redução do grau tanto de tumefação quanto de limitação da excursão articular, após dois dias de controle. Os escores das demais variáveis permaneceram similares em ambos os grupos.

Nenhum paciente abandonou o estudo devido à intolerância. Os eventos adversos foram de escassa intensidade ao início do estudo, desaparecendo, espontaneamente, com a continuação do mesmo⁽¹⁾.

Cento e setenta e três pacientes com síndrome dolorosa vertebral, com predominância de espasmo muscular, participaram de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, numa avaliação da eficácia e segurança da associação de doses fixas de clonixinato de lisina 125 mg e ciclobenzaprina, 5 mg (CL+CB) para tratamento da síndrome dolorosa com espasmo da musculatura paravertebral. Todos os pacientes (tanto do grupo placebo quanto do CL+CB) receberam termoterapia durante todo o período do estudo, três vezes ao dia. Os sinais e sintomas (espasmo muscular, dor relacionada à movimentação ativa e passiva) foram avaliados de acordo com uma escala de quatro níveis (0=nulo, 1=leve, 2=moderado e 3=severa), antes do tratamento e no segundo e sétimo dias após o mesmo. Também foi avaliado o grau da flexão anteroposterior e rotação com uma escala de três níveis (1=normal, 2=pouco limitada, 3=altamente limitada). Os pacientes foram tratados com uma dose fixa oral a cada seis horas, durante sete dias. No grupo tratado com a associação CL+CB, foi observado que a taxa de pacientes com espasmos foi menor ($p < 0,05$), enquanto a excursão (flexo-extensão) anteroposterior foi melhor ($p < 0,001$). Também foi observado que no grupo tratado com a associação, a taxa de pacientes sem dor à movimentação passiva ($p < 0,05$) e a taxa de flexão anteroposterior normal ($p < 0,0001$) foram significativamente mais altas do que no grupo placebo. Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação às reações adversas. Concluiu-se que a associação clonixinato de lisina com ciclobenzaprina mais fisioterapia, foi

muito mais eficaz do que a termoterapia isolada no tratamento da sintomatologia provocada pelo espasmo muscular ⁽²⁾.

Referências bibliográficas

¹ – Nasswetter G, Dos Santos AR, Marti LM, Di Girolamo G. Asociacion de clonixinato de lisina com ciclobenzaprina em afecciones dolorosas del raquis com contractura muscular. Pren Méd. Argent. 1998; 85:507-514.

² – Espagnol R, Pallet AC, Nasswetter G. Eficacia analgésica del clonixinato de lisina Asociado a ciclobenzaprina en los trastornos dolorosos con espasmo de musculos espinales. Pre Méd Argent. 1998;85:102-109.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clonixinato de lisina, um dos componentes ativos do **BENZIFLEX® LIS** é um anti-inflamatório não esteroide, com ação predominantemente analgésica e ações anti-inflamatória e antipirética moderadas.

O fármaco age, periféricamente, bloqueando a síntese de prostaglandinas mediante a inibição da atividade da ciclooxigenase, atuando predominantemente sobre a enzima catalizadora de prostaglandinas mediadoras da inflamação (ciclooxigenase 2 ou COX- 2), com menor atividade sobre a enzima catalizadora da síntese de prostaglandinas da mucosa gastrointestinal e dos rins (ciclooxigenase 1 ou COX-1), onde as prostaglandinas exercem uma função protetora. Também foi demonstrada ação inibitória da síntese de leucotrienos por inibição da lipooxigenase, e da síntese de óxido nítrico por inibição da ON-sintetase.

O outro componente do **BENZIFLEX® LIS**, a ciclobenzaprina, é um relaxante muscular esquelético de ação central. Suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local, sem interferir com a função muscular. Sua ação se faz ao nível da formação reticular, reduzindo o tônus aumentado do músculo esquelético, influenciando no sistema motor gama e alfa, sem afetar o Sistema Nervoso Central nem a consciência.

Farmacocinética

Quando administrado por via oral, o clonixinato de lisina apresenta uma biodisponibilidade em torno de 75%, sendo a sua concentração plasmática máxima atingida entre quarenta a sessenta minutos após a sua administração. Apresenta uma meia-vida de eliminação de cento e quatro minutos. Seu metabolismo ocorre, principalmente, no fígado e é eliminado predominantemente através do rim como catabólitos oxidados e conjugados, 63% nas primeiras vinte e quatro horas. Sua ação analgésica apresenta uma latência de quinze minutos, durando em torno de seis horas.

A ciclobenzaprina é bem absorvida após administração oral. Seu metabolismo é gastrointestinal ou hepático e a sua ligação às proteínas plasmáticas é elevada. A sua meia-vida é de um a três dias. Sua ação tem início em, aproximadamente, uma hora após a administração oral. Sua concentração máxima no plasma é atingida três a oito horas após, sendo de 15 a 25 ng (nanogramas)/mL, após uma dose de 10 mg, e está sujeita a grandes variações individuais. A duração da ação é de doze a vinte quatro horas. Sua eliminação é renal, sob a forma de metabólitos conjugados. Certa quantidade de ciclobenzaprina inalterada é eliminada também por via biliar e fecal.

Estudo realizado em voluntários sadios para determinar se o comportamento farmacocinético da ciclobenzaprina ou do clonixinato de lisina era alterado, ao serem ambos os princípios ativos administrados associados num mesmo comprimido, não demonstrou diferenças significativas na concentração plasmática máxima, tempo para a concentração máxima, meia-vida e área sob as curvas concentração plasmática/tempo, quando comparados aos dos fármacos administrados separadamente.

Estes resultados mostram que é aceitável a utilização de ambos os fármacos combinados no mesmo produto farmacêutico para pacientes que possam se beneficiar do efeito relaxante muscular da ciclobenzaprina e do efeito analgésico do clonixinato de lisina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BENZIFLEX® LIS é contraindicado nas seguintes situações:

- Pacientes em tratamento com medicamentos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e até duas semanas depois de sua suspensão;
- Doença cardíaca;
- Hipertireoidismo;
- Antecedentes de asma ou broncoespasmo, pólipos nasais, reações alérgicas e/ou induzidas pela administração de ácido acetilsalicílico (aspirina) ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs);
- Úlcera péptica ativa;

- Pacientes com tendência a ter hemorragias digestivas;
- Lactação;
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 15 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido à presença de ciclobenzaprina, pode ocorrer aumento dos efeitos do álcool, barbitúricos ou outros depressores do SNC.

Em pacientes com função renal diminuída, cirrose hepática e síndrome nefrótica, a administração de **BENZIFLEX® LIS** pode causar agravamento do problema, mas com a interrupção do tratamento, o agravamento é, geralmente, reversível. São particularmente suscetíveis a esta complicação pacientes desidratados, em uso de diuréticos ou submetidos a intervenções cirúrgicas de grande porte, com perda de grande volume de sangue. Nestes casos, o volume urinário e a função renal devem ser controlados ao se iniciar o tratamento.

O medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes com antecedentes de úlcera péptica, gastrite ou em tratamento com anticoagulantes.

Caso ocorram reações alérgicas na pele e/ou mucosas ou sintomas de úlcera péptica ou de hemorragia gastrointestinal, o tratamento com **BENZIFLEX® LIS** deverá ser suspenso.

Devido à presença de ciclobenzaprina, deve-se ter cautela nos casos de retenção urinária e glaucoma.

Idosos

Não se dispõe de informações sobre o uso de **BENZIFLEX® LIS** em pacientes idosos. Como estes pacientes, em relação aos adultos jovens, costumam manifestar sensibilidade aumentada aos antidepressivos tricíclicos e a ciclobenzaprina é estruturalmente relacionada a estes agentes, é provável que idosos sejam também mais sensíveis a este medicamento.

Gravidez

Estudos sobre a reprodução, realizados com a ciclobenzaprina, em ratos, camundongos e coelhos, com doses de até vinte vezes a dose para humanos, não evidenciam a existência de alteração sobre a fertilidade ou de danos ao feto, devidos à droga. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de ciclobenzaprina ou clonixinato de lisina, ou da associação dessas drogas, em mulheres grávidas. Como os estudos em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos, não se recomenda a administração de **BENZIFLEX® LIS** durante a gravidez.

Categoria B de risco na gravidez: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

Capacidade de dirigir e operar máquinas

A ciclobenzaprina pode diminuir a capacidade mental ou física necessária para realizar tarefas arriscadas (operar máquinas, dirigir veículos etc.). Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção: Contém os corantes azul brilhante 133 laca de alumínio e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

O uso concomitante de **BENZIFLEX® LIS** com anti-inflamatórios não esteroides, por ex., diclofenaco e ibuprofeno, incluindo o ácido acetilsalicílico em doses altas, pode aumentar o risco de úlcera péptica e hemorragias.

O uso concomitante com anticoagulantes orais (por ex., varfarina), ticlopidina, heparina e trombolíticos aumenta o risco de hemorragia.

O tratamento simultâneo com metotrexato e **BENZIFLEX® LIS** pode aumentar a toxicidade do metotrexato.

Em pacientes desidratados, o tratamento com anti-inflamatórios não esteroides aumenta o risco potencial de insuficiência renal aguda. Em caso de tratamento concomitante com diuréticos (por ex., furosemida e

hidroclorotiazida), os pacientes devem ser adequadamente hidratados, devendo a sua função renal ser controlada antes do início do tratamento.

BENZIFLEX® LIS diminui a ação dos agentes anti-hipertensivos (betabloqueadores como o atenolol e o propranolol, inibidores da ECA, como o captopril e o enalapril, vasodilatadores, como hidralazina, e diuréticos, como hidroclorotiazida e furosemida).

O efeito anti-hipertensivo da guanetidina e de seus congêneres pode ser bloqueado quando administrados concomitantemente com **BENZIFLEX® LIS**.

Pacientes em tratamento com medicamentos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), por ex., fenelzina, e até duas semanas depois de sua suspensão, devido à presença de ciclobenzaprina na formulação do **BENZIFLEX® LIS** a interação pode ocasionar elevação da temperatura corporal, convulsões e evolução fatal.

BENZIFLEX® LIS pode aumentar os níveis plasmáticos de lítio. Em caso de uso concomitante, monitorar os níveis plasmáticos de lítio.

Interação medicamento-substância

Pode haver aumento dos efeitos do álcool sobre o sistema nervoso central. O uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado durante o tratamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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 revestido na cor azul, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar um comprimido três vezes ao dia, em intervalos regulares, sendo as doses ajustadas de acordo com a intensidade da dor.

Ingerir os comprimidos inteiros, sem mastigar e com líquidos.

A dose máxima diária é de seis comprimidos.

Não é recomendada a administração continuada por mais de duas ou três semanas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses terapêuticas, **BENZIFLEX® LIS** é um medicamento bem tolerado.

A seguir são listadas as reações adversas já relatadas durante o uso deste medicamento.

- Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): astenia, náuseas, indigestão, constipação intestinal, disgeusia, visão turva, cefaleia e nervosismo.
- Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): fraqueza, taquicardia ou bradicardia, hipotensão arterial, palpitações, distúrbio alimentar, vômito, diarreia, dor abdominal, gastrite, sensação de sede, flatulência e aumento das transaminases.
- Reações muito raras ($< 1/10.000$): hepatite, obstrução dos ductos biliares, anafilaxia, diminuição da força muscular, tontura, alterações da fala, tremor, rigidez muscular, contração involuntária dos músculos, convulsões, desorientação, insônia, depressão, ansiedade, agitação, confusão mental, alucinações, excitação, dormência, visão dupla, sudorese, ageusia, zumbidos, aumento do volume urinário ou retenção urinária.

Devido à associação com ciclobenzaprina, pode ocorrer sonolência, boca seca ou náuseas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido à presença de ciclobenzaprina em sua formulação, em caso de superdose, podem ocorrer: confusão temporária, alucinações visuais transitórias, agitação, exacerbação dos reflexos, rigidez

muscular, vômito, febre acima de 40°C, temperatura corporal abaixo de 35°C, taquicardia, insuficiência cardíaca, dilatação das pupilas, convulsões, hipotensão severa, paralisia súbita ou coma. Além dos efeitos adversos já descritos, pode também ocorrer qualquer outra reação descrita no item “REAÇÕES ADVERSAS”.

O tratamento é sintomático e de suporte. Deve ser provocado o mais cedo possível o esvaziamento gástrico por êmese, seguido de lavagem gástrica. Posteriormente, pode ser administrado carvão ativado nas doses de 20 a 40 mg a cada quatro a seis horas, durante vinte e quatro a quarenta e oito horas após a ingestão do medicamento. A diálise não é eficaz para retirar a ciclobenzaprina do organismo.

Deve ser realizada monitorização cardiovascular dos sinais vitais e do equilíbrio hidroeletrolítico.

Nos casos de efeitos antimuscarínicos severos ou de risco para a vida do paciente, administrar salicilato de fisostigmina (1 a 3 mg IV). Para arritmias cardíacas, administrar doses apropriadas de neostigmina, piridostigmina ou propranolol. Nos casos de insuficiência cardíaca, deve ser considerada a administração de um digitalico de ação curta. Recomenda-se um estrito controle da função cardíaca, pelo menos durante cinco dias.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0235.1167

Registrado por: **EMS S/A.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/07/2024.

bula-prof-029882-EMS-v2

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/09/2016	2247290/16-8	10457 –SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP / VPS	Comprimidos revestido de clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagens com 10, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
06/07/2020	2170976/20-9	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/03/2020	0870615/20-8	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro – CLONE (Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas)	08/06/2020	APRESENTAÇÃO DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestido de clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagens com 10, 12, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
16/12/2020	4452485/20-4	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9 – REAÇÕES ADVERSAS III DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos revestido de clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagens com 10, 12, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
09/08/2022	4527811/22-3	10450 – SIMILAR - Notificação de	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de

		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12							clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
30/08/2023	0922292/23-0	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2021	1100940/21-3	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro – CLONE (Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional)	28/11/2022	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
			22/03/2021	1100979/21-9	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro – CLONE (Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas)	28/11/2022			
-	-	10450 – SIMILAR - 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. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE	VP	Comprimido revestido de clonixinato de lisina 125 mg + cloridrato de ciclobenzaprina 5 mg. Embalagem contendo 10, 12, 15, 30, 60, 90*, 100** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável

							MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS		**Embalagem hospitalar
							4. CONTRAINDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VPS	