

## MODELO DE BULA PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome do Produto: LAFEPE BENZNIDAZOL**

**Nome Genérico: benznidazol**

### APRESENTAÇÕES

**Comprimidos 100 mg** - Caixa com 10 blisters contendo 10 unidades

**Comprimidos 12,5 mg** - Caixa com 24 blisters contendo 10 unidades + copo medida

USO ORAL

**USO ADULTO (100 mg) E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2,5 KG (12,5 mg)**

### COMPOSIÇÃO

**Comprimidos 100 mg:** Cada comprimido contém 100 mg de benznidazol / excipiente adequado q.s.p. 1 comprimido / excipientes: amido, lactose, estearato de magnésio e talco.

**Comprimidos 12,5 mg:** Cada comprimido contém 12,5 mg de benznidazol / excipiente adequado q.s.p. 1 comprimido / excipientes: amido, lactose, estearato de magnésio e talco.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Benznidazol é indicado para infecções devidas ao *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas).

#### 2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos clínicos apresentaram evidência da eficácia do benznidazol em casos de infecção congênita e nas fases aguda e crônica precoce da doença de Chagas.

No tratamento da infecção congênita, os índices de negatificação sorológica variam de 87% após 36 meses de seguimento, sendo 100% no grupo de 0 a 3 meses de idade (Schijman *et al.*, 2003), a 100% a 24 meses em crianças até 2 anos de idade (Russomando *et al.*, 1998). Em um estudo caso-controle randomizado em duplo cego conduzido na Bolívia com 111 recém-nascidos com infecção congênita diagnóstica ao nascer, 58 crianças foram tratadas, desde o primeiro dia de vida, com benznidazol 2,5mg/kg/dia em duas administrações diárias por 60 dias, e 52 crianças com benznidazol 7,5mg/kg/dia em uma administração diária por 30 dias. Todos os testes parasitológicos (microhematócrito) negativaram antes do nono mês e a sorologia ELISA negativou em 90,7% das crianças tratadas (98/108) após 10 meses de seguimento (Chippaux *et al.*, 2010).

No tratamento da infecção aguda, os índices de negatificação sorológica variam de 76% em crianças com menos de 10 anos de idade após 13 anos de seguimento (Cancado *et al.*, 2002), a 100% a 15 anos em crianças de 2 a 18 anos (Ferreira, 1988).

No tratamento da fase crônica precoce, dois estudos clínicos randomizados conduzidos com crianças entre 6 e 12 anos, com períodos de seguimento de vários anos, mostraram índices de negatificação sorológica em torno 60% (Sosa Estani *et al.*, 1998; seguimento a 48 meses; de Andrade *et al.*, 1996; seguimento a 36 meses), chegando ao 89% a 6anos (de Andrade *et al.*, 2004) e 77% a 9 anos (Sosa Estani *et al.*, 2002).

Os resultados de eficácia clínica do benznidazol em adultos na fase crônica variam em função da população estudada e medidas de efeito utilizadas. É limitada a evidência de estudos clínicos randomizados e controlados.

Um estudo clínico randomizado realizado em 77 adultos na fase crônica, comparando o benznidazol (5m/kg/dia por 30 dias) vs nifurtimox (5m/kg/dia por 30 dias) vs placebo, indicou positividade de 1,8% em xenodiagnóstico realizado 12 meses após o final do tratamento em pacientes recebendo benznidazol vs 34,3% dos pacientes recebendo placebo (Coura *et al.*, 1997). Numa revisão recente com meta-análise incluindo 9 estudos com pacientes crônicos, 3 clínicos e 6 observacionais, comparando o benznidazol com placebo ou com ausência de tratamento, (Perez *et al.* 2009) mostraram um efeito benéfico do tratamento com benznidazol, aumentando 18 vezes a probabilidade de resposta terapêutica.

Pacientes adultos crônicos tratados com benznidazol e acompanhados por períodos de tempo de 10 a 20 anos mostraram taxas de negatificação da sorologia entre 8% e 40% (Moretti *et al.*, 1998; Gallerano & Sosa, 2000; Viotti *et al.*, 2006; Fabbro *et al.*, 2007). Alguns estudos observacionais ainda forneceram evidências de que pacientes crônicos tratados com benznidazol, apesar de não apresentarem cura parasitológica, mostram uma redução significativa da ocorrência de alterações eletrocardiográficas e uma redução da progressão da doença (Sosa-Estani & Segura, 2006; Viotti *et al.*, 2006; Viotti & Vigliano, 2007)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Farmacodinâmica:**

O benznidazol, um derivado do 2-nitroimidazol, é um antiparasitário com atividade específica *in vitro* e *in vivo* contra o *Trypanosoma cruzi*, parasita responsável pela doença de Chagas. Seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado. Evidências recentes indicam que age por meio de radicais livres nitrogenados produzidos por nitro-redutases humanas que induzem modificações covalentes de macromoléculas. Esses radicais livres podem danificar o DNA do parasito e exercem efeito inibitório na síntese de proteínas e na síntese do ácido ribonucleico em células de *T. Cruzi*.

#### **Farmacocinética:**

A absorção por via digestiva é rápida e praticamente total. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 2 a 4 horas. O tempo de meia-vida de eliminação plasmática ( $t_{1/2\beta}$ ) é de 12 horas aproximadamente. O medicamento encontra-se no organismo principalmente sob a forma inalterada, sendo os metabólitos rapidamente eliminados pela urina e pelas fezes.

### 4- CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao benznidazol ou a qualquer substância contida no medicamento.

Nenhuma contraindicação absoluta foi constatada no decorrer dos ensaios clínicos, entretanto, a insuficiência hepática, renal ou hematológica, assim como afecções neurológicas serão consideradas contraindicações relativas.

Lafepe Benznidazol só deve ser administrado a gestantes nos casos de indicação absoluta.

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

### 5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUCÕES

Durante o tratamento, os pacientes devem permanecer sob observação ambulatorial, com controle especial do hemograma. Os pacientes em uso de benznidazol devem evitar a ingestão de bebidas alcoólicas.

É recomendado o uso de método contraceptivo adequado durante o tratamento de mulheres em idade fértil.

**Gravidez e Lactação:** A potencial teratogenicidade do benznidazol foi relatada em alguns estudos *in vivo* em modelos animais, portanto, a administração do benznidazol durante a gravidez só deve ser feita em caso de indicação absoluta.

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

Estudo em modelo animal mostrou a passagem do benznidazol no leite materno e identificou um risco potencial de toxicidade em lactentes. Portanto a lactação não é recomendada durante o tratamento com benznidazol. No entanto, o médico deve avaliar o risco/benefício da suspensão da lactação nas situações em que o uso de substitutos para a nutrição adequada da criança não esteja garantido.

Alguns estudos relataram uma potencial genotoxicidade do benznidazol com a indução de aberrações cromossômicas em ensaios *in vivo* em modelos animais (Castro *et al.*, 2006; Navarro *et al.*, 1984; Ferreira *et al.*, 1988; Gorla, 1987) e em células humanas *in vitro*, (Navarro *et al.*, 1984; Buschini *et al.*, 2009; Gorla *et al.*, 1988) a doses situadas dentre os limites de concentração plasmática de pacientes tratados. No entanto, o efeito clastogênico e mutagênico foi reversível e não foi acompanhado de manifestações clínicas no estudo de Moyá & Trombotto (1988).

Autores ainda identificaram um risco aumentado de desenvolvimento de linfomas em modelos animais *in vivo* (Teixeira *et al.*, 1990; Teixeira *et al.*, 1994). Entretanto, nenhum aumento da incidência de linfomas humanos foi relatado dentre o grande número de pacientes tratados, apesar de uma maior incidência de neoplasias relatadas nos poucos pacientes infectados pelo *T. cruzi* com transplantes cardíacos.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os pacientes em uso de benznidazol devem evitar a ingestão de bebidas alcoólicas.

O uso concomitante de benznidazol e aspirina pode aumentar o risco de sangramento.

O efeito de anticoagulantes derivados da cumarina, como a warfarina, pode ser potencializado quando usados concomitantemente com o benznidazol, devido à inibição do seu metabolismo enzimático.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Lafepe Benznidazol deve ser mantido dentro da embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 – 30°C). Proteger da luz e umidade.

LAFEPE Benznidazol 12,5mg: O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

LAFEPE Benznidazol 100mg: O prazo de validade é de 36 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 100mg: comprimido de cor branca a amarelada, circular, biplano bissulcado (birranhurado, em forma de cruz).

Comprimido 12,5mg: comprimido de cor branca a amarelada, circular, sulcado em uma das superfícies.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Benznidazol apresenta-se sob a forma de comprimidos a ser administrado por via oral. A dose diária para o tratamento adulto é de 5 a 7 mg/kg de peso corporal, devendo ser dividida em duas tomadas, uma após o café da manhã e outra após o jantar, com intervalo aproximado de 12 horas entre elas. O tratamento deve ser mantido durante 30 a 60 dias consecutivos.








Em crianças com menos de doze anos de idade, especialmente aquelas na fase aguda da doença, recomenda-se doses de 5 a 10 mg/kg de peso corporal durante 60 dias consecutivos.

*Tabela 1. Resumo de categorias de dose por peso ponderal para comprimidos de benznidazol*

<b>Peso (Kg)</b>	<b>Dose recomendada (5 – 10 mg/kg)</b>
2.5 a < 5 kg	1 comprimido de 12,5 mg em duas doses diárias por 60 dias (dose total de 25 mg por dia)
5 a < 10 kg	2 comprimidos de 12,5 mg (25 mg) em duas doses diárias por 60 dias (dose total de 50 mg por dia)
10 a < 15 kg	3 comprimidos de 12,5 mg (37,5 mg) em duas doses diárias por 60 dias (dose total de 75 mg por dia)

O comprimido pediátrico (12,5 mg) poderá ser administrado via oral com água potável ou suco de laranja. Para crianças recomenda-se a desintegração do comprimido em 5 a 10 mL no copo medidor para administração imediata. Caso se observem partículas do produto no copo medidor após a administração com água potável ou suco de laranja, utilize novamente o mesmo volume de água potável ou suco de laranja para garantir a total administração do produto. Cada dose deve ser preparada imediatamente antes de sua administração.

*Figura 1. Resumo passo-a-passo para administração de comprimidos de Lafepe Benznidazol 12,5 mg*

 <p>1</p>	<p>1. Retirar o comprimido do frasco ou blister</p>	 <p>2</p>	<p>2. Colocar o comprimido no copo medidor com 5 a 10 mL de água potável ou suco</p>
 <p>3</p>	<p>3. Aguardar alguns minutos para a desintegração do comprimido e agite com cuidado para misturar</p>	 <p>4</p>	<p>4. Dar imediatamente à criança para que beba usando um copo medidor ou seringa descartável</p>
 <p>5</p>	<p>5. Se observar partículas do produto no copo medidor ou seringa descartável após a dose, utilizar novamente o mesmo volume de líquido para nova administração</p>	 <p>6</p>	<p>6. Administre inteiramente o conteúdo do copo medidor ou seringa descartável</p>
 <p>7</p>	<p>7. Registre a administração do produto em uma tabela de dosificação</p>		

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas o Lafepe Benznidazol é bem tolerado. Entretanto, as reações adversas são frequentes, ocorrendo geralmente em 25 a 30 % dos pacientes. Em geral, a tolerabilidade é melhor nas crianças do que nos adultos. Estudos clínicos indicam diferenças na frequência de surgimento de reações adversas entre crianças e adultos.

Estudo conduzido na Bolívia em 111 crianças recém-nascidas diagnosticadas com infecção congênita ao nascer e tratadas com benznidazol (59 com esquema terapêutico de 2.5 mg/kg duas vezes por dia por 60 dias e 52 com esquema terapêutico de 7.5 mg/kg uma vez ao dia por 30 dias), não foram relatadas nenhuma reação adversas (Chippaux 2009). Achado semelhante é relatado no estudo de Russomando e colaboradores (1998) que não identificaram nenhuma reação adversa ou toxicidade no acompanhamento das 6 crianças tratadas com benznidazol (7 mg/kg e por dia, em duas tomadas ao dia por 60 dias).

Em estudo de coorte com 95 crianças com idade entre 1 e 14 anos, sendo 64 tratadas com benznidazol, 5mg/kg/dia, fracionadas em 2 vezes, por 30 dias, Streiger e colaboradores (2004) observaram boa tolerabilidade do tratamento que precisou ser interrompido em duas crianças (2/53 ou 3,8% das crianças que tiveram pelo menos um controle pós-tratamento) devido à intolerância ao benznidazol. No grupo tratado com benznidazol, os autores identificaram efeitos colaterais tais como vômitos, eritema generalizado com edema e prurido sem especificar o grau de severidade nem a frequência de ocorrência.

Outro estudo prospectivo de coorte publicado recentemente, conduzido entre 2003 e 2007 no Hospital pediátrico “Ricardo Gutierrez” em Buenos Aires (Argentina) por Altchek et al. descreveu os eventos adversos em 107 crianças com idade entre 10 dias e 19 anos (média de idade 6,9 anos), diagnosticadas com infecção assintomática pelo *T. cruzi*, tratadas com benznidazol, 5 a 8mg/kg/dia, em duas ou três administrações diárias, por 60 dias, e acompanhadas por um período de 3 anos. Foram observados 62 eventos adversos relacionados ao tratamento em 44 crianças (41,1% dos pacientes), a maioria de grau leve (80,6%) e moderado (16%). Somente 2 eventos adversos (3,2%) foram considerados de grau severo (rash generalizado). Nesta coorte, 7 pacientes (6,5%) abandonaram o tratamento devido à efeitos colaterais (6 dermatológicos e 1 gastrointestinal), e 6 destes tinham idade acima de 7 anos. Os efeitos colaterais resultaram na interrupção provisória do tratamento em 7

crianças (4 em razão do surgimento de rash, 2 por desconforto gastrointestinal e 1 por cefaleia), porém todos retomaram e completaram o tratamento sem nenhuma outra interrupção.

Em adultos, reações adversas ocorrem em média entre 20 e 30 % dos pacientes, podendo chegar a >60% com esquemas terapêuticos prolongados.

As reações adversas mais frequentes são dermatopatias por hipersensibilidade, não dose dependente, aparecendo geralmente por volta do 9º dia de tratamento, e manifestando-se sob forma de eritema polimorfo não bolhoso, pruriginoso, seguindo-se de descamação. Em < 20% dos pacientes, as dermatopatias são de grau leve, não necessitando a interrupção do tratamento. Em < 5%, podem ser de grau moderado, acompanhadas de febre e de púrpura, e a interrupção transitória do tratamento é recomendada, podendo ser reintroduzido conforme tolerância clínica após tratamento por anti-histamínicos ou corticoides. Na maioria dos casos essas reações cutâneas não reaparecem com a reinstituição gradual do tratamento. Em < 1% dos pacientes, as dermatopatias podem ser severas com necessidade de suspensão do tratamento.

Distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, cólica intestinal também são muito comuns na fase inicial do tratamento, podendo ocorrer em aproximadamente 10% dos casos e devem receber tratamento clínico sintomático, não sendo necessário interromper o tratamento nem reduzir a dosagem.

Outra reação adversa comum em adultos é a polineuropatia periférica, dose dependente, aparecendo geralmente após a 5ª semana de tratamento. Manifesta-se sob a forma de parestesia ou sintomas de polineurites periféricas, principalmente após tratamento prolongado, ou com doses excessivas. É aconselhável interromper o tratamento até a melhora dos sintomas.

Outras reações adversas ainda foram observadas em estudos clínicos, porém com menor frequência, tais como cefaleia, vertigem, fadiga, artralgia, edema generalizado ou nas extremidades, anorexia, e alteração das enzimas hepáticas.

Outros efeitos colaterais incomuns são a hipoplasia medular que ocorre em <1% dos casos, geralmente entre o 20º e 30º dias de tratamento, e a ageusia, que pode ocorrer em menos de 0,5% dos casos, em geral no fim do tratamento. Em caso de ageusia ou de constatação de leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia o tratamento deve ser interrompido.

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

## **10. SUPERDOSE**

Até o momento desconhecem-se manifestações específicas de intoxicação por superdose de benznidazol.

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

## **DIZERES LEGAIS**

**Registro: 1.0183.0145**

**Farmacêutico Responsável: Leduar Guedes de Lima - CRF-PE: N° 01047**

**Registrado e produzido por:**

**Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE**

**Largo de Dois Irmãos, 1117 - Recife - PE**

**C.N.P.J. 10.877.926/0001-13 - Indústria Brasileira**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Serviço de Atendimento ao Consumidor: FONE / FAX (DDG): 0800 081 1121**

**e-mail: sac@lafepe.pe.gov.br**

**home-page: <http://www.lafepe.pe.gov.br>**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)**