

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 / Caixa com 35 frascos de vidro âmbar com 100 unidades / Caixa com 35 frascos plástico opaco com 100 unidades

Comprimidos 12,5 mg - Caixa com 24 blisters contendo 10 unidades + copo medida / Caixa com 35 frascos de vidro âmbar com 240 unidades + copo medida

USO ADULTO (100 mg) E PEDIÁTRICO (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 primeira 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.

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

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.

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.

O paciente deve informar ao seu médico se está fazendo uso de algum outro medicamento.

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.

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. Para sua segurança, mantenha o medicamento na 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.




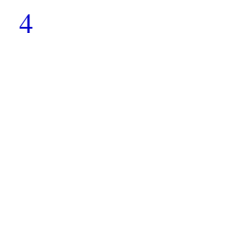



Em crianças com menos de doze anos de idade, especialmente aquelas na fase aguda da doença, recomenda-se doses de 5 a 10 mg/kg de peso corporal durante 60 dias consecutivos.

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

Peso (Kg)	Dose recomendada (5 – 10 mg/kg)
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. Retirar o comprimido do frasco ou blister</p>		<p>2. Colocar o comprimido no copo medidor com 5 a 10 mL de água potável ou suco</p>
	<p>3. Aguardar alguns minutos para a desintegração do comprimido e agite com cuidado para misturar</p>		<p>4. Dar imediatamente à criança para que beba usando um copo medidor ou seringa descartável</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. Administre inteiramente o conteúdo do copo medidor ou seringa descartável</p>
	<p>7. Registre a administração do produto em uma tabela de dosificação</p>		

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 Altcheh 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 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

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 sobre como proceder.

MS: 1.0183.0145

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

Produzido e distribuído 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

DISPENSACÃO 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>

PRESENTACIONES

Comprimidos de 100 mg - Caja de 10 ampollas que contienen 10 unidades / caja con 35 frascos de vidrio ámbar con 100 unidades / caja con 35 botellas de plástico opaco con 100 unidades

Comprimidos de 12,5 mg - Caja de 24 ampollas que contienen 10 unidades + vaso medidor / caja con 35 frascos de vidrio ámbar con 240 unidades + vaso medidor

USO ADULTO (100 mg) Y PEDIÁTRICO (12,5 mg)

COMPOSICIÓN:

Comprimidos de 100 mg: Cada comprimido contiene 100 mg de benznidazol / csp excipiente adecuado 1 tableta / ingredientes: almidón, lactosa, estearato magnésico y talco.

Comprimidos de 12,5 mg: Cada comprimido contiene 12,5 mg de benznidazol / csp excipiente adecuado 1 tableta / ingredientes: almidón, lactosa, estearato magnésico y talco.

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

1. INDICACIONES

El benznidazol está indicado para las infecciones por *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas).

2. RESULTADOS EFECTIVOS

Varios estudios clínicos han demostrado evidencia de la eficacia del benznidazol en los casos de infección congénita y en las fases aguda y crónica temprana de la enfermedad de Chagas.

En el tratamiento de la infección congénita, las tasas de seroconversión varían de 87% después de 36 meses de seguimiento siendo 100% en el grupo de 0-3 meses de edad (Schijman *et al.*, 2003), a 100% a los 24 meses en los niños de hasta 2 años de edad (Russomando *et al.*, 1998). En un estudio caso-control doble ciego y aleatorizado, realizado en Bolivia con 111 recién nacidos con diagnóstico de infección congénita al nacer, 58 niños fueron tratados desde el primer día de vida, con benznidazol 2,5 mg / kg / día en dos dosis diarias durante 60 días y 52 niños con benznidazol 7,5 mg / kg / día administrados una vez al día durante 30 días. Todos los análisis parasitológicos (microhematocrito) pasaron a ser negativos antes del noveno mes, y la serología de ELISA fue negativa en el 90,7% de los niños tratados (98/108) después de 10 meses de seguimiento (Chippaux *et al.*, 2010).

En el tratamiento de la infección aguda, las tasas de seroconversión varían de 76% en niños menores de 10 años de edad después de 13 años de seguimiento (Cançado *et al.*, 2002), a 100% a 15 años en niños de 2-18 años (Ferreira, 1988).

En el tratamiento de la fase crónica temprana, dos ensayos clínicos aleatorios llevados a cabo con niños de entre 6 y 12 años, con períodos de seguimiento de varios años, se registraron tasas de seroconversión alrededor del 60% (Sosa Estani *et al.*, De 1998, seguimiento a 48 meses ; de Andrade *et al.*, 1996; seguimiento de 36 meses), alcanzando el 89% a 6 años (de Andrade *et al.*, 2004) y el 77% a 9 años (SosaEstani *et al.*, 2002).

Los resultados de eficacia clínica del benznidazol en la fase crónica en los adultos varían en función de la población y de las medidas de efecto utilizado. Es limitada la existencia de los ensayos clínicos aleatorios y controlados. Un ensayo clínico aleatorio realizado en 77 adultos en la fase crónica, comparando benznidazol (5m/kg/día durante 30 días) frente a nifurtimox (5m/kg/día durante 30 días) y frente a placebo, indicó 1,8% de positividad de xenodiagnóstico realizado 12 meses después del final del tratamiento en pacientes tratados con benznidazol en comparación con el 34,3% de los pacientes que recibieron placebo (Coura *et al.*, 1997). En una revisión reciente con meta-análisis incluyendo nueve estudios con pacientes crónicos, tres clínicos y seis estudios observacionales que comparan el benznidazol con placebo o con ausencia de tratamiento, Pérez *et al.* (2009) informaron un efecto beneficioso del tratamiento con benznidazol, aumentando 18 veces la probabilidad de respuesta terapéutica.

Los pacientes adultos crónicos tratados con benznidazol y seguidos por períodos de 10 a 20 años mostraron tasas negativas de serología entre 8% y 40% (Moretti *et al.*, 1998;. Gallerano & Sosa, 2000; Viotti *et al.* 2006; Fabbro *et al.*, 2007).. Algunos estudios observacionales también proporcionaron evidencia de que los pacientes crónicos tratados con benznidazol, a pesar de no presentar la cura parasitológica, muestran una reducción significativa en la ocurrencia de cambios en el electrocardiograma y una reducción de la progresión de la enfermedad (Sosa-Estani y Segura, 2006, Viotti *et al.* , 2006; Vigliano & Viotti, 2007).

3. FARMACOLOGÍA

Farmacodinámica: El benznidazol, un derivado de 2-nitroimidazol, es un fármaco antiparasitario con actividad específica *in vitro* e *in vivo* contra el *Trypanosoma cruzi*, el parásito responsable de la enfermedad de Chagas. Su mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidada. La evidencia reciente indica que actúa por medio de radicales libres nitrogenado producidos por nitro-reductasas humanas que inducen modificaciones covalentes de macromoléculas. Estos radicales libres pueden dañar el ADN de los parásitos y ejercen un efecto inhibitorio sobre la síntesis de proteínas y la síntesis del ácido ribonucleico en las células de *T. Cruzi*.

Farmacocinética: La absorción a través del sistema digestivo es rápida y casi completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 horas. La vida media en el plasma ($t_{1/2\beta}$) es de aproximadamente 12 horas. El producto se encuentra en el cuerpo, principalmente sin cambios, y los metabolitos son rápidamente excretados por la orina y por las heces.

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al benznidazol o cualquier otra sustancia contenida en el medicamento.

Ninguna contraindicación absoluta fue detectada durante los ensayos clínicos, sin embargo, los trastornos hepáticos, renales o hematológicos, bien como las afecciones neurológicas serán consideradas contraindicaciones relativas.

Lafepe benznidazol sólo debe ser administrado a mujeres embarazadas en casos de indicación absoluta.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Durante el tratamiento, los pacientes deben permanecer bajo observación ambulatoria, con un control especial de la CBC. Los pacientes con benznidazol deben evitar el consumo de alcohol. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento de las mujeres en edad fértil.

Embarazo y lactancia: El potencial de teratogenicidad del benznidazol fue informado en algunos estudios *in vivo* en modelos animales, por lo tanto, la administración del benznidazol durante el embarazo debe ser realizada sólo en caso de indicación absoluta.

Categoría de riesgo C: Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin atención médica

Estudios en modelos animales demostraron el paso del benznidazol en la leche materna y se identificó un riesgo potencial de toxicidad en los bebés lactantes. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con benznidazol. Sin embargo, el médico deberá evaluar el riesgo / beneficio de la suspensión de la lactancia en situaciones donde el uso de sustitutos para la nutrición adecuada del niño no está garantizada.

Algunos estudios han reportado una potencial genotoxicidad de benznidazol con la inducción de aberraciones cromosómicas en ensayos *in vivo* en modelos animales (Castro *et al*, 2006, Navarro *et al*, 1984, Ferreira *et al*, 1988; Gorla, 1987) y en las células humanas *in vitro* (Navarro *et al*, 1984; Buschini *et al*, 2009; Gorla *et al*, 1988) a dosis situadas dentro de los límites de concentración plasmática de pacientes tratados. Sin embargo, el efecto clastogénico y mutagénico fue reversible y no fue acompañado de manifestaciones clínicas en el estudio de Moyá y Trombotto (1988).

Autores también identificaron un aumento del riesgo de desarrollo de linfomas en modelos animales *in vivo* (Teixeira *et al.*, 1990, Teixeira *et al.*, 1994). Sin embargo, ningún aumento en la incidencia de linfomas humanos fue reportado entre el gran número de pacientes tratados, a pesar de una mayor incidencia de neoplasias reportadas en los pocos pacientes infectados con *T. cruzi* con los trasplantes de corazón.

6. INTERACCIONES

Los pacientes en uso de benznidazol deben evitar el consumo de alcohol.

El uso concomitante de benznidazol y aspirina puede aumentar el riesgo de hemorragia. El efecto de los anticoagulantes cumarínicos como la warfarina, puede ser potencializado cuando se utiliza junto con benznidazol, debido a la inhibición del metabolismo enzimático.

El paciente debe informar a su médico si está usando algún otro medicamento.

7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

El Lafepe Benznidazol debe mantenerse en su envase original a temperatura ambiente (15-30 ° C). Proteger de la luz y de la humedad.

Vida útil: 24 meses desde la fecha de fabricación.

Número de lote y fechas de fabricación y de caducidad: vea el embalaje.

No use medicamentos con fecha de caducidad vencida. Para su seguridad, mantenga el medicamento en su envase original.

Las características físicas y organolépticas

100 mg comprimidos: la pastilla es de color blanco a amarillo, circular, biplano birranurado (ranurado en forma de cruz).

12,5 mg comprimidos: de color blanco a amarillo, circulares, ranurados en una superficie.

Antes de usar, observe el aspecto de la medicina.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

8. DOSIS Y MODO DE EMPLEO

Benznidazol se presenta en forma de tabletas para ser administrado por vía oral. La dosis diaria para el tratamiento de adultos es de 5-7 mg / kg de peso corporal, la cual debe ser dividida en dos dosis, una después del desayuno y la otra después de la cena, con intervalos de aproximadamente 12 horas entre ellas. El tratamiento debe continuarse durante 30-60 días consecutivos.




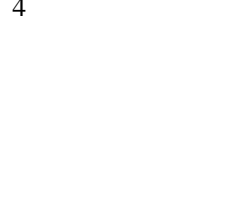


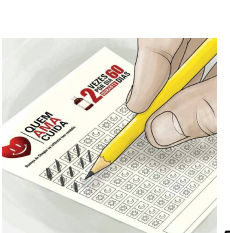
En niños menores de doce años de edad, especialmente los de la fase aguda de la enfermedad, se recomienda dosis de 5-10 mg / kg de peso corporal dividida en dos dosis diarias, durante 60 días consecutivos.

Tabla 1. Resumen de los tipos de dosificación por peso corporal

Peso (kg)	Dosis recomendada (5-10 mg / kg)
Entre 2,5 y <5 kg	1 tableta de 12,5 mg dos veces al día durante 60 días (dosis total de 25 mg al día)
5 a <10 kg	2 comprimidos de 12,5 mg (25 mg) dos veces al día durante 60 días (dosis total de 50 mg al día)
10 <15 kg	3 comprimidos de 12,5 mg (37,5 mg) dos veces al día durante 60 días (dosis total de 75 mg por día)

El comprimido pediátrico (12,5 mg) podrá ser administrado por vía oral con agua potable o jugo de naranja. Para su administración a niños se recomienda desintegrar el comprimido en 5 - 10 ml. en el vaso medidor. En caso de que, después de su administración, se observen partículas del producto en el vaso medidor, utilice nuevamente el mismo volumen de agua potable o jugo de naranja para garantizar la total administración del producto.

Figura 1. Resumen paso a paso de la preparación y administración de comprimidos de Lafepe Benznidazol 12.5 mg

	<p>1. Retirar el comprimido del frasco o blister</p>		<p>2. Colocar el comprimido en el vaso medidor con 5 a 10 ml de agua potable o jugo</p>
	<p>3. Aguardar algunos minutos a que el comprimido se desintegre y entonces agite con cuidado para mezclar</p>		<p>4. Darle la solución al niño para que la tome usando un vaso medidor o jeringa desechable</p>
	<p>5. Si se observan partículas del producto en el vaso medidor o jeringa desechable después de administrada la dosis, utilizar nuevamente el mismo volumen de líquido para una nueva administración</p>		<p>6. Administre en su totalidad el contenido del vaso medidor o jeringa desechable</p>
	<p>7. Registre la administración del producto en una tabla de dosificación</p>		

9. REACCIONES ADVERSAS

En dosis recomendadas el Lafepe Benznidazol es bien tolerado. Sin embargo, las reacciones adversas son frecuentes, ocurriendo generalmente en el 25-30% de los pacientes. En general, la tolerabilidad es mejor en niños que en adultos. Los estudios clínicos indican diferencias en la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos entre los niños y adultos.

En un estudio realizado en Bolivia en 111 recién nacidos diagnosticados con infección congénita en el nacimiento y tratados con benznidazol (59 con el régimen de tratamiento de 2,5 mg / kg dos veces al día durante 60 días y 52 con el régimen de 7,5 mg / kg una vez al día durante 30 días), no hubo reacciones adversas notificadas (Chippaux 2009). Hallazgo similar se reporta en el estudio de Russomando y colaboradores (1998) que no identificaron ninguna reacción adversa o toxicidad de los seis niños tratados con benznidazol (7 mg / kg por día, dos veces al día durante 60 días).

En un estudio de cohorte con 95 niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años, y 64 tratados con benznidazol, 5mg/kg/día fraccionados en 2 veces durante 30 días, Streiger y colaboradores (2004) observaron una buena tolerabilidad del tratamiento el cual necesitó ser interrumpido en dos pacientes (2/53 o el 3,8% de los niños que tuvieron al menos un control post-tratamiento) debido a la intolerancia al benznidazol. En el grupo tratado con benznidazol, los autores identificaron efectos secundarios como vómitos, eritema generalizado con edema y prurito, sin especificar el grado de severidad o frecuencia de ocurrencia.

Otro estudio de cohorte prospectivo recientemente publicado, llevado a cabo entre 2003 y 2007 en el Hospital Pediátrico "Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires (Argentina) por Altcheh *et al.* describió los efectos adversos en 107 niños con edades entre 10 días y los 19 años (edad media 6,9 años), con diagnóstico de infección asintomática por *T. cruzi*, tratados con benznidazol con 5 a 8mg/kg/día, dos o tres administraciones diarias durante 60 días, y fueron seguidos durante un período de tres años. Se observaron 62 eventos adversos relacionados con el tratamiento en 44 niños (41,1% de los pacientes), en su mayoría leves (80,6%) y moderados (16%). Sólo dos acontecimientos adversos (3,2%) se consideraron graves (erupción cutánea generalizada). En esta cohorte, 7 pacientes (6,5%) abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios (1 gastrointestinal y 6 dermatológicos), y seis de ellos eran mayores de 7 años. Los efectos secundarios resultaron en la interrupción temporal del tratamiento en 7 niños (4 debido a la aparición de erupción cutánea, 2 por malestar gastrointestinal y 1 por dolor de cabeza), pero todos reanudaron y completaron el tratamiento, sin ninguna otra interrupción.

En los adultos, las reacciones adversas se producen en promedio entre el 20 y el 30% de los pacientes, llegando a > 60% con los regímenes de tratamiento prolongados.

Las reacciones adversas más frecuentes son dermatopatías por hipersensibilidad. No siendo dependiente de la dosis, apareciendo, por lo general. Alrededor de los 9 días de tratamiento, y se manifiesta en la forma de eritema multiforme no bullosa, picazón, seguido de descamación. En <20% de los pacientes, las dermatopatías son leves, no requiriendo de la interrupción del tratamiento. En <5%, puede ser de grado moderado, con fiebre y púrpura, y la interrupción transitoria del tratamiento es recomendable y puede ser reintroducida de nuevo conforme tolerancia clínica después del tratamiento con antihistamínicos o corticoides. En la mayoría de los casos, estas reacciones de la piel no vuelven a aparecer con el restablecimiento gradual del tratamiento. En <1% de los pacientes, las dermatopatías pueden ser graves, lo que requiere la interrupción del tratamiento.

Trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, cólicos intestinales son también muy comunes en la fase inicial del tratamiento y puede ocurrir en aproximadamente el 10% de los casos y deben recibir tratamiento sintomático, no siendo necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.

Otra reacción adversa común en adultos es la neuropatía periférica, dependiente de la dosis, por lo general aparece después de 5 semanas de tratamiento. Se manifiesta en forma de parestesias o síntomas de polineuritis periférica, sobre todo después de un tratamiento prolongado o dosis excesivas. Se recomienda interrumpir el tratamiento hasta que los síntomas mejoren.

Otras reacciones adversas se han observado en los estudios clínicos, pero con menor frecuencia, tales como dolor de cabeza, mareos, fatiga, artralgias y edema generalizado en las extremidades, la anorexia, y la alteración de las enzimas hepáticas.

Otros efectos secundarios poco comunes son la hipoplasia de la médula ósea en <1% de los casos, por lo general entre 20 y 30 días de tratamiento, y ageusia, que puede ocurrir en menos de 0,5% de los casos, por lo general al final del tratamiento. En caso de ageusia o de constatación de leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia y agranulocitosis el tratamiento debe interrumpirse.

En los casos de eventos adversos, notificar al Sistema de Vigilancia de la Salud Notificaciones - disponible en www.anvisa.gov.br / hotsite / Notivisa / index.htm Notivisa, o el de Vigilancia Sanitaria del Estado o Municipio.

10. SOBREDOSIS

Hasta el momento son desconocidas las manifestaciones específicas de la intoxicación por sobredosis de benznidazol.

En caso de intoxicación llame al 0800 722 6001 si necesita más orientación sobre cómo proceder.

MS: 1.0183.0145

Farmacéutico Responsable: Leduar Guedes de Lima - IRC-PE: N ° 01047

Producido y distribuido por: Laboratorio Farmacéutico de Pernambuco S / A - Lafepe

Plaza de los Dos Hermanos, 1117 - Recife – PE C.N.P.J. 10.877.926/0001-13 - Industria Brasileña
DISTRIBUCIÓN POR PRESCRIPCIÓN MÉDICA
Servicio al Cliente: Teléfono / Fax (DDG): 0800 081 1121
e-mail: sac@lafepe.pe.gov.br
página web: <http://www.lafepe.pe.gov.br>

