



Benzetacil

Bula para profissional da saúde

Suspensão injetável

1.200.000 U (300.000 U/mL)

Benzetacil®

benzilpenicilina benzatina

Suspensão injetável**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:**

| **1.200.000 U (300.000 U/mL):** Embalagem contendo 1, 10 ou 50 frascos-ampola com 4 mL.

INTRAMUSCULAR**EXCLUSIVAMENTE PARA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de suspensão contém:

benzilpenicilina benzatina 300.000 U
excipientes* q.s.p. 1 mL

Excipientes: citrato de sódio, povidona, edetato dissódico, propilparabeno, metilparabeno, metabissulfito de sódio, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Benzetacil® (benzilpenicilina benzatina) está indicado no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis à penicilina G, que sejam suscetíveis aos níveis séricos baixos, porém muito prolongados, característicos desta forma de dosificação. A terapia deverá ser orientada por estudos bacteriológicos (incluindo testes de susceptibilidade) e pela resposta clínica. As seguintes indicações usualmente irão responder a doses adequadas de Benzetacil®:

- Infecções estreptocócicas (grupo A, sem bactеремia).
- Infecções leves e moderadas do trato respiratório superior e da pele.
- Infecções venéreas: sífilis, boubá, bejel (sífilis endêmica) e pinta.
- Profilaxia da glomerulonefrite aguda e doença reumática.
- Profilaxia de recorrências da febre reumática e/ou coreia de Sydenham.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA*VERSAO 02 DA RDC 47- Essa versao altera a versao 01*

Benzetacil_V2_VPS_eur_supera

A benzilpenicilina desempenha elevada atividade *in vitro* contra estafilococos (exceto as cepas produtoras de penicilinase), estreptococos (grupos A, C, G, H, L e M) e pneumococos. Outros microrganismos sensíveis à benzilpenicilina são *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium sp.*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes* e *Leptospira*. *Treponema pallidum* é extremamente sensível à ação bactericida da benzilpenicilina.

A benzilpenicilina não é ativa contra bactérias produtoras de penicilinase, as quais incluem muitas cepas de estafilococos.

Tratamento de infecções por microorganismos susceptíveis

Lagos e cols. compararam a eficácia da penicilina G benzatina em dose única (600.000 UI ou 1.200.000 UI), com a miocamicina (15 mg/kg/dia em duas tomadas), em 149 crianças (idade entre 2 e 15 anos) com faringite estreptocócica. A duração da febre foi semelhante nos dois grupos (16 ± 14 horas, para a miocamicina e 13 ± 13 horas para a penicilina), assim como a normalização do apetite após três dias (87,7% do grupo miocamicina e 95,8% do grupo penicilina). Contudo, a taxa de erradicação bacteriológica foi superior nas crianças tratadas com penicilina G benzatina (66% contra 32%, $P < 0,001$). O estudo concluiu que a penicilina G benzatina em dose única é mais eficaz no tratamento da faringite estreptocócica, em crianças do que a miocamicina¹.

Ferrieri e cols. realizaram um estudo duplo-cego controlado com placebo no qual 78 crianças com infecções estreptocócicas recidivantes foram randomizados, para receber uma injeção de penicilina G benzatina, por via IM (600.000 UI, para crianças com menos de 6 anos e 1.200.000 UI, para aquelas com mais de 7 anos), ou placebo. Seis semanas depois, os pacientes que haviam recebido penicilina receberam placebo e vice-versa. A incidência de infecções de pele reduziu em 38% durante as seis semanas que se seguiram à administração do antibiótico².

Riedner e cols. compararam a penicilina G benzatina (2.400.000 UI por intramuscular) com azitromicina (2 g por via oral) em 328 pacientes com sífilis, num estudo randomizado. As taxas de cura em 9 meses foram de 97,7% (intervalo de confiança 95% [IC95%] 94,0-99,4%), para a azitromicina e 95,0% (IC95% 90,6-97,8%), para a penicilina G benzatina ($P = NS$). O estudo concluiu que ambos os esquemas são eficazes para o tratamento da sífilis³.

Al-Waiz e cols. avaliaram 66 pacientes com doença de Behçet, randomizados para tratamento com colchicina (0,5 mg duas vezes ao dia), penicilina G benzatina (1.200.000 UI uma vez por mês), ou ambos, durante 5 (cinco) meses. A eficácia foi avaliada por meio de um escore clínico calculado para cada paciente. A rapidez da redução do escore foi maior com as medicações em associação, assim como a magnitude da redução⁴.

Kent e Romanelli revisaram a epidemiologia, manejo e tratamento da sífilis em suas diversas manifestações, ratificando a posição da penicilina G benzatina como medicação de escolha para sífilis primária, secundária, latente e terciária, com exceção de neurosífilis, considerando ainda as indicações e tratamentos diferenciados para pacientes portadores do vírus HIV.⁷

Profilaxia de febre reumática

249 pacientes com febre reumática foram randomizados para profilaxia de infecções estreptocócicas, com aplicações intramusculares de penicilina G benzatina (1.200.000 UI) a cada 3 semanas, ou a cada 4 semanas. Os pacientes foram avaliados a cada 3 -6 meses e seguidos por 794 e 775 pacientes-ano, respectivamente. A adesão dos dois esquemas foi semelhante (66,9% no grupo 3/3 semanas e 73,6% no grupo 4/4 semanas, $P = \text{NS}$). A incidência de infecções estreptocócicas foi mais baixa nos pacientes que receberam injeções a cada 3 semanas (7,5 contra 12,6 casos por 100 pacientes-ano, $P < 0,01$). O nível sérico de penicilina no momento anterior à próxima dose estava adequado ($\geq 0,02 \mu\text{g/mL}$) em 56% dos pacientes do grupo 3/3 semanas, e em 33% do grupo 4/4 semanas. O estudo concluiu que a profilaxia de infecções estreptocócicas em pacientes, com febre reumática com penicilina G benzatina, a cada 3 semanas se associa a melhor prognóstico do que a cada 4 semanas, e deve ser recomendado sempre que possível, em especial naqueles pacientes com doença valvar mais grave⁵. As Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática, publicadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, colocam a penicilina G benzatina como antibiótico de escolha, tanto para profilaxia primária quanto secundária de febre reumática (grau de recomendação I, nível de evidência A)⁶.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A penicilina G benzatina resulta da combinação de duas moléculas da penicilina com uma da NN' dibenziletlenodiamina (benzatina).

A benzilpenicilina (penicilina G) exerce ação bactericida durante o estágio de multiplicação ativa dos microrganismos sensíveis. Atua por inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular.

A benzilpenicilina benzatina apresenta uma solubilidade extremamente baixa com consequente liberação lenta, a partir do local de administração. O fármaco é hidrolisado à penicilina G. Esta combinação de hidrólise e absorção lenta resulta em níveis séricos mais baixos, porém muito mais prolongados do que outras penicilinas para utilização parenteral.

Farmacocinética:

Aproximadamente 50% da benzilpenicilina liga-se às proteínas plasmáticas. Distribui-se amplamente pelos vários tecidos do organismo. As concentrações mais elevadas são encontradas nos rins, e em menor intensidade, no fígado, pele e intestinos. A benzilpenicilina penetra em todos os outros tecidos e no líquor, em menor grau. Com função renal normal, o fármaco é rapidamente excretado pelos túbulos. Em recém-nascidos e crianças pequenas, assim como em indivíduos com função renal comprometida, a excreção retarda-se consideravelmente. A meia-vida da penicilina benzatina após aplicação IM de 1.200.00 UI em pacientes com função renal normal é de aproximadamente 336 horas. Após esta dose, mantêm-se níveis séricos adequados ($\geq 0,02 \mu\text{g/ml}$ penicilina) durante os 28 (vinte e oito) dias seguintes, em número significativo de pacientes, embora a administração a cada três semanas garanta esta concentração numa proporção maior. Este nível sérico foi considerado adequado para

proteção contra estreptococos β hemolítico responsável pela febre reumática. Indivíduos obesos podem atingir níveis séricos inferiores a 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ penicilina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Benzetacil[®] (benzilpenicilina benzatina) está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade às penicilinas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

| Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais foram registradas em pacientes, sob tratamento com penicilinas. Indivíduos com história de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais suscetíveis a estas reações.

Foram descritos casos de indivíduos com história de hipersensibilidade às penicilinas que apresentaram reações intensas quando tratados com cefalosporinas. Antes de iniciar-se terapêutica com penicilinas, deve ser feito cuidadoso questionário sobre história anterior de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas, ou outros alérgenos.

Se ocorrer reação alérgica, a administração deverá ser interrompida, e o paciente receber tratamento adequado.

Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteróides endovenosos e controle respiratório, incluindo entubação, se necessário.

Deve-se usar penicilina cautelosamente em indivíduos com história de alergia intensa e/ou asma.

O uso de antibióticos poderá resultar em proliferação de microrganismos resistentes.

Constante observação do paciente é essencial. Se aparecerem novas infecções, por bactérias ou fungos, durante a terapia, devem-se tomar medidas apropriadas.

Em infecções estreptocócicas, o tratamento deve ser suficiente para eliminar os microrganismos; caso contrário, as sequelas da doença estreptocócica poderão surgir. Recomenda-se a realização de culturas ao término do tratamento, para determinar se os estreptococos foram totalmente erradicados.

No tratamento da sífilis ou de outras infecções por espiroquetas, alguns pacientes podem desenvolver a reação de Jarisch-Herxheimer logo após o início da penicilina, e se deve provavelmente à liberação de endotoxinas pelos treponemas mortos, e pode ser confundida como uma reação de hipersensibilidade. Os sintomas incluem febre, calafrios, cefaleia e reações nos locais das lesões. Esta reação pode ser perigosa em alguns casos.

Em tratamentos prolongados com penicilinas, particularmente quando são utilizados regimes de altas doses, recomendam-se avaliações periódicas das funções renal e hematopoiética.

É necessário evitar-se a injeção intra-arterial, ou intravenosa, ou junto a grandes troncos nervosos, uma vez que tais injeções podem produzir lesões neurovasculares sérias, incluindo mielite transversa com paralisia permanente, gangrena, requerendo amputação de dígitos e porções mais proximais das extremidades, necrose ao redor do local da injeção.

VERSAO 02 DA RDC 47- Essa versao altera a versao 01

Outras reações sérias decorrentes da administração intravascular foram relatadas, tais como palidez, cianose, ou lesões maculares nas extremidades distal e proximal do local da injeção, seguida de formação de vesículas; edema intenso, requerendo fasciotomia anterior e/ou posterior na extremidade inferior. As reações descritas ocorreram com maior frequência em crianças pequenas. Fibrose e atrofia do quadríceps femoral foram descritas em pacientes que receberam injeções repetidas de preparados penicilínicos na região anterolateral da coxa. Injeções em nervos ou nas proximidades podem resultar em lesões permanentes.

Uso durante a gravidez:

As penicilinas atravessam a placenta rapidamente. Os efeitos para o feto, caso existam, não são conhecidos. Ainda que as penicilinas sejam consideradas seguras para o uso durante a gravidez, Benzetacil® (benzilpenicilina benzatina) deve ser utilizado nesta circunstância somente quando necessário, segundo critério médico.

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

Uso durante a lactação:

A benzilpenicilina é excretada no leite materno. Os efeitos para o lactente, caso existam, não são conhecidos. A administração para mulheres que estão amamentando somente deve ser realizada segundo critério médico.

Uso em pacientes pediátricos:

A benzilpenicilina oferece segurança para o uso em crianças, incluindo lactentes, semelhante à observada com adultos, embora em recém-nascidos e crianças pequenas sua eliminação se retarde consideravelmente. A utilização e posologia de Benzetacil® (benzilpenicilina benzatina) em pacientes pediátricos devem seguir as orientações descritas anteriormente e no item 8. Posologia e Modo de Usar.

Uso em pacientes com comprometimento renal:

A excreção da benzilpenicilina é retardada nestes pacientes; assim, o uso deve ser feito com cuidado. Pacientes portadores de epilepsia têm um risco maior de convulsões quando expostos à penicilina, o que se intensifica ainda mais se houver prejuízo da função renal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoncepcionais orais: pode haver redução da eficácia contraceptiva..

Metotrexato: as penicilinas diminuem a excreção do metotrexato, acarretando risco de intoxicação por este fármaco.

Micofenolato de mofetila: há redução dos níveis séricos deste fármaco, possivelmente por interação das penicilinas com a circulação entero-hepática.



Probenecida: diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como prolonga e aumenta os níveis sanguíneos.

Tetraciclinas: podem reduzir o efeito terapêutico das penicilinas.

Interação com testes de laboratório:

As penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria realizada pelo método do sulfato de cobre, ocasionando falsos resultados de acréscimo, ou diminuição.

Esta interferência não ocorre com o método da glicose-oxidase.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 18 (dezoito) 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.

Benzetacil® é uma suspensão branca, fluida, livre de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Benzetacil® deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular profunda.

O frasco deve ser vigorosamente agitado antes da retirada da dose a ser injetada, para completa homogeneização do produto.

Desprezar o que não for imediatamente utilizado.

Recomenda-se injeção intramuscular profunda no quadrante superior lateral da nádega.

Em lactentes e crianças pequenas, pode ser preferível a face lateral da coxa. Para doses repetidas, recomenda-se variar o local da injeção.

Deve-se evitar a administração em vasos sanguíneos e nervos, ou próximo a estes, uma vez que tais injeções podem provocar lesões neurovasculares sérias.

Antes de injetar a dose, deve-se puxar o êmbolo da seringa para trás, a fim de certificar-se de que a agulha não esteja em um vaso sanguíneo. Se aparecer sangue, ou qualquer alteração na cor do produto (pois nem sempre a cor típica de sangue surge quando a agulha se encontra em um vaso sanguíneo), deve-se retirar a agulha e injetar em outro local. A injeção deve ser feita lentamente. Interrompa a administração se o paciente queixar-se de dor intensa no local, ou se, especialmente em crianças, ocorrerem sinais e sintomas que sugiram dor intensa.

Devido às altas concentrações da suspensão deste produto, a agulha poderá entupir caso a administração não seja feita de forma lenta e contínua.

VERSAO 02 DA RDC 47- Essa versao altera a versao 01

Benzetacil_V2_VPS_eur_supera

Posologia

Recomendam-se, a critério médico, as seguintes dosagens:

A - Infecções estreptocócicas (grupo A) do trato respiratório superior e da pele:

- Injeção única de 300.000 a 600.000 unidades de Benzetacil® para crianças até 27 kg.
- Injeção única de 900.000 unidades para crianças maiores.
- Injeção única de 1.200.000 unidades para adultos.

B - Sífilis primária, secundária, latente e terciária (exceto neurosífilis):

- Sífilis primária, secundária e latente precoce: injeção única de 2.400.000 unidades de Benzetacil®.
- Sífilis latente tardia (incluindo as de “tempo não definido”) e terciária, exceto neurosífilis: 3 injeções de 2.400.000 unidades de Benzetacil®, com intervalo de 1 semana, entre as doses.
- Sífilis congênita (pacientes assintomáticos): 50.000 U/kg de Benzetacil® em dose única para crianças menores de 2 anos de idade e dose única ajustada de acordo com a tabela de adultos, para crianças entre 2 e 12 anos.
- Bouba, bejel (sífilis endêmica) e pinta: injeção única de 1.200.000 unidades de Benzetacil®.

C - Profilaxia da febre reumática e da glomerulonefrite:

- Recomenda-se a utilização periódica de Benzetacil® a cada 4 semanas, na dose de 1.200.000 unidades.

Embora a taxa de recorrência de febre reumática seja baixa utilizando-se este procedimento, pode-se considerar a administração a cada 3 semanas, caso o paciente tenha história de múltiplas recorrências, possua lesão valvar grave, ou tenha apresentado recorrência com a administração a cada 4 semanas. O médico deve avaliar os benefícios de injeções mais frequentes contra a possibilidade de reduzir a aceitação do paciente a este procedimento.

Pacientes com insuficiência renal

É necessário ajuste de dose, segundo a taxa de filtração glomerular:

- Depuração de creatinina entre 10-50 mL/min: administrar 75% da dose usual
- Depuração de creatinina menor que 10 mL/min: administrar 20-50% da dose usual

9. REAÇÕES ADVERSAS

As penicilinas são substâncias de baixa toxicidade, mas com índice significativo de sensibilização. As principais reações adversas, associadas com o uso penicilina G benzatina, e agrupadas de acordo com a frequência, são:

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

Sistema nervoso central: cefaleia

Sistema gastrointestinal: monilíase oral; náusea; vômito; diarreia.

Trato genital: monilíase vaginal e/ou vulvar.



Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100)

Pele: erupções cutâneas; rash; prurido; urticária.

Sistema urinário / eletrolítico: edema por retenção de fluidos.

Reações de hipersensibilidade: reações anafiláticas; reação semelhante à doença do soro; edema de laringe.

Sistema cardiovascular: hipotensão.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000)

Pele: síndrome de Stevens-Johnson; necrólise epidérmica tóxica; eritema multiforme.

Sistema nervoso central: confusão mental; convulsões.

Vasos sanguíneos: trombose venosa; tromboflebite

Sistema gastrointestinal: hepatite medicamentosa; colite pseudomembranosa.

Sistema urinário e eletrolítico: nefrite intersticial aguda; cristalúria; insuficiência renal aguda; hipocalemia

Sangue: anemia hemolítica; trombocitopenia; leucopenia; agranulocitose; eosinofilia; distúrbios da coagulação.

Sintomas locais: tumoração, lesão e dor no local de injeção. Outros: febre, como com outros tratamentos para sífilis, casos de ocorrência de reação de Jarisch-Herxheimer foram relatados.

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

Não há relatos de superdosagem com Benzetacil®. Normalmente, as penicilinas apresentam toxicidade direta mínima para o homem. No entanto, a natureza viscosa da suspensão de benzipenicilina benzatina pode causar quaisquer das alterações neurovasculares descritas no item 5. Advertências e precauções. Como não há antídotos, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

M.S.: 1.0043.0686

Responsável Técnica: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 - São Paulo/SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Apresentações com 1 ou 10 frascos-ampola:

Comercializado por:

SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Guará S/N, Quadra 04/05/06 Galpão 08

Aparecida de Goiânia – GO

VERSÃO 02 DA RDC 47- Essa versão altera a versão 01

Benzetacil_V2_VPS_eur_supera

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lagos R, Topelberg S, Herrera P, Dattas JP, Vallejos M, Aguilera AL. [Benzathine penicillin G and miocamycin in the treatment of children with streptococcal pharyngitis: a controlled therapeutic trial]. Rev Med Chil 1993;121:1274-9.
2. Ferrieri P, Dajani AS, Wannamaker LW. Benzathine penicillin in the prophylaxis of streptococcal skin infections: a pilot study. J Pediatr 1973;83:572-7.
3. Riedner G, Ruszok M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med 2005;353:1236-44.
4. Al-Waiz MM, Sharquie KE, MH AQ, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet disease: a case comparative study. Dermatol Online J 2005;11:3.
5. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J Pediatr 1994;125:812-6.
6. Barbosa P, Mülle R. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática. Arq Bras Cardiol 2009;93:1-18.
7. M E Kent, F Romanelli Reexamining Syphilis: An Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management The Annals of Pharmacotherapy 2008; 42(2):226-236.
8. Pedros MC, Ceravolo GS et al. Penicillin G benzathine: characteristic of prescription and use in community pharmacy. Acta Scientiarum. V 23, n.3, p. 661-664, 2001.