



DMG-FAR-PRO-PRI-000-2017

**Farmanguinhos primaquina**  
difosfato de primaquina

**APRESENTAÇÃO**

Farmanguinhos primaquina 5 mg ou 15 mg é apresentado em embalagem contendo 50 blísteres com 10 comprimidos cada.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 4 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 5 mg contém:

Primaquina ..... 5 mg

Excipientes q.s.p. .... 1 comp.

Excipientes: celulose microcristalina 102, lactose monohidratada “*Spray-dried*”, estearato de magnésio, talco 325 *mesh*, croscarmelose sódica e fosfato tricálcico.

Cada comprimido de 15 mg contém:

Primaquina ..... 15 mg

Excipientes q.s.p. .... 1 comp.

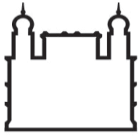
Excipientes: celulose microcristalina 102, lactose monohidratada “*Spray-dried*”, estearato de magnésio, talco 325 *mesh*, croscarmelose sódica e fosfato tricálcico.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

A primaquina é utilizada no tratamento da malária causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* ou malária mista. É reservada primariamente para profilaxia terminal e a cura radical das malárias *P. vivax* e *P. ovale* (recidivantes) devido a sua alta atividade contra as formas latentes dessas espécies de plasmódio. A primaquina é administrada junto com um esquizontocida sanguíneo, geralmente a cloroquina, a fim de erradicar os estágios eritrocíticos desses plasmódios e reduzir a possibilidade de desenvolvimento de resistência aos fármacos. Para a profilaxia terminal, os esquemas de primaquina são iniciados logo antes ou imediatamente após o paciente deixar uma região endêmica. A cura radical da malária *P. vivax* e *P. ovale* pode ser obtida se o fármaco for administrado durante o período de latência da infecção a longo prazo ou durante as crises. Também indicada no tratamento de pneumocistose e em pacientes portadores do vírus HIV com pneumonia por *Pneumocystis carinii* (recentemente denominado *Pneumocystis jirovecii*), associada a clindamicina, como tratamento alternativo ao sulfametoxazol + trimetoprima, entretanto, apresenta toxicidade considerável e não foi avaliado em crianças, esse regime propicia tolerância melhorada em comparação com a pentamidina ou o sulfametoxazol + trimetoprima em doses altas.

A malária é uma doença infecciosa febril aguda, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, caracterizada por febre alta acompanhada de calafrios, suores e cefaleia, que ocorrem em padrões cíclicos, a depender da espécie do parasito infectante. Possui uma fase sintomática inicial,



caracterizada por mal-estar, cefaleia, cansaço, mialgia, náuseas e vômitos, que geralmente precede à clássica febre da malária. O ataque paroxístico inicia-se com calafrio que dura de 15 minutos até uma hora, sendo seguido por uma fase febril, com temperatura corpórea podendo atingir 41 °C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre defervescência da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa. Após a fase inicial, a febre assume um caráter intermitente, dependente do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio: 48 horas para *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) e *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) - e 72 horas para *Plasmodium malariae* (*P. malariae*). De um modo geral, as formas brandas são causadas pelo *P. malariae* e *P. vivax* e as formas clínicas mais graves são causadas pelo *P. falciparum*, especialmente em adultos não imunes, crianças e gestantes, que podem apresentar manifestações mais graves da doença. O quadro clínico pode evoluir para formas clínicas de malária grave e complicada. Reveste-se de importância epidemiológica, por sua gravidade clínica e elevado potencial de disseminação, em áreas com densidade vetorial que favoreça a transmissão.

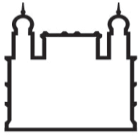
## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A primaquina destrói os estágios hepáticos avançados e as formas tissulares latentes de *P. vivax* e *P. ovale*, tendo assim grande valor clínico para a cura radical da malária recidivante. O fármaco por si só não suprime as crises de malária causadas pelo *P. vivax*, embora apresente atividade contra os estágios eritrocíticos. Apesar da primaquina apresentar atividade contra os estágios hepáticos do *P. falciparum*, é ineficaz contra os estágios eritrocíticos desse parasito e, por conseguinte, não é utilizada clinicamente para tratar a malária causada por *P. falciparum*. Os 8-aminoquinolínicos exercem um efeito acentuadamente gametocida contra as 4 espécies de plasmódio que infectam os humanos, especialmente o *P. falciparum*. Algumas cepas de *P. vivax* apresentam resistência parcial à ação da primaquina, o que torna imperativo o uso correto do fármaco. Combate os gametócitos de todas as espécies de malária humana e as formas hepáticas (hipnozoítas) de *P. vivax*, causando cura radical. A atividade hipnozoiticida está ligada à dose total e não à duração do tratamento. Na prevenção de recidivas de malária por *Plasmodium vivax*, a associação de primaquina + cloroquina foram mais eficazes quando comparada a cloroquina de forma isolada.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinâmica

A primaquina é rapidamente metabolizada, apenas uma pequena parte da dose administrada é excretada como substância inalterada. Os 3 metabólitos oxidativos de primaquina identificados são a 8-(3-carboxil-1-metilpropilamino)-6-metoxiquimolina, a 5-hidroxiprimaquina e a 5-hidroxi-6-desmetilprimaquina. O derivado carboxil é o principal metabólito encontrado no plasma humano. Após uma única dose ele alcança concentração plasmática 10 vezes maior do que a primaquina; este metabólito atóxico também é eliminado mais lentamente e se acumula com administração de muitas doses deste medicamento. Os 3 metabólitos da primaquina parecem ter uma atividade antimalárica consideravelmente menor que a primaquina. No entanto, com excreção do derivado carboxil, sua atividade hemolítica, avaliada pela formação de metemoglobina *in vitro*, é maior do que a da substância inalterada.



### **Farmacocinética**

A absorção da primaquina a partir do trato digestivo é quase total, com biodisponibilidade oral de 96%. Após uma única dose, a concentração plasmática alcança o máximo em 3 horas e a seguir diminui com uma meia-vida de eliminação aparente de 6 horas. O volume aparente de distribuição é várias vezes o da água corporal total. Amplamente distribuída para os tecidos, com meia-vida de eliminação de (3 a 9,6) horas e (22 a 30) horas (metabólito ativo), possui metabolismo hepático (o metabólito carboxiprimaquina acumula-se no plasma com administração de doses repetidas, e é responsável pela toxicidade) e é excretada na urina em 24 horas (1 a 10) % do fármaco inalterado.

### **Dados de segurança pré-clínica**

É possível observar alteração na concentração de alguns tipos de leucócitos nos grupos submetidos a administrações múltiplas de difosfato de primaquina e Phe-Ala-primaquina. Nos animais tratados com difosfato de primaquina ou Phe-Ala-primaquina é observado neutropenia (queda significativa de neutrófilos no sangue), característico de sensibilidade do organismo ao tratamento crônico com o fármaco matriz. É relatado que o tratamento crônico com primaquina causa alterações na membrana das células sanguíneas, principalmente, em eritrócitos. No entanto, vale ressaltar que não houve diferença estatística significativa entre os grupos difosfato de primaquina e Phe-Ala-primaquina, o que permite inferir que esta alteração no número de neutrófilos não é amplificada na administração do pró-fármaco, e então não há aumento de risco quando comparado à administração do fármaco matriz.

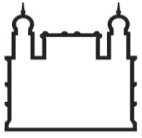
Houve aumento significativo do número de linfócitos nos dois grupos que receberam o tratamento com difosfato de primaquina e Phe-Ala-primaquina. No entanto, este aumento se destacou no grupo que recebeu o pró-fármaco e, estatisticamente, se apresentou diferente do grupo que recebeu apenas o difosfato de primaquina. Este resultado pode ser devido a maior capacidade de Phe-Ala-primaquina para iniciar um possível processo inflamatório no tecido hepático (principal tecido biotransformador da primaquina), com aumento de risco de efeitos danosos. É possível que esta diferença esteja relacionada com a biotransformação hepática da molécula que origina, além do fármaco matriz, outros metabólitos com potencial hepatotoxicidade.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Farmanguinhos primaquina é contraindicado nos casos de hipersensibilidade a primaquina ou a qualquer outro componente da composição do medicamento.

**Este medicamento é contraindicado em condições que predispõem a agranulocitose ou a granulocitopenia, é contraindicado para portadores de artrite reumatoide ativa ou lúpus eritematoso sistêmico, portador de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), é contraindicado para administração por via parenteral, pois pode baixar a pressão arterial para valores abaixo do normal, é contraindicado em associação com aurotioglicose ou com levometadona, é contraindicado em associação com outro medicamento potencialmente causador de alterações no sangue ou que possa provocar a diminuição da medula óssea e para pacientes em uso de outros medicamentos com efeitos potencialmente hemolíticos..**

**Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 4 anos de idade, pelo risco de hemólise e possibilidade de causar hipoplasia ou aplasia medular.**



**Este medicamento é contraindicado durante a gravidez, pois pode causar hemólise neonatal, metemoglobinemia e risco de hemólise em feto deficiente de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD).**

**Mulheres grávidas e menores de 4 anos de idade devem fazer uso de cloroquina para tratamento de malária.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Recomenda-se a execução de teste laboratorial para descartar a hipótese de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) antes de iniciar o tratamento com primaquina no caso de tratamento para cura radical, não sendo necessário para tratamento gametocítico em dose única. Se houver administração de uma dose diária de mais de 30 mg de base de primaquina (mais de 15 mg pacientes com sensibilidade potencial) devem ser realizados hemogramas repetidos e exames macroscópicos da urina em busca de hemoglobina e realizar controle periódico de contagem de células sanguíneas. Interromper imediatamente o tratamento caso a urina fique escura ou ocorra uma diminuição acentuada no nível de hemoglobina ou na contagem de leucócitos. Em caso de fraqueza, palidez e escurecimento pronunciado da urina, icterícia, o tratamento deve ser interrompido e deve-se procurar uma Unidade de Saúde. A hemólise pode aparecer de (2 a 3) dias após a administração de primaquina e continuar de (5 a 7) dias e o grau da hemólise depende da dose e de outros fatores que possam aumentar esse efeito (outros fármacos, doenças no fígado, infecção). O tratamento deve ser interrompido caso ocorra metemoglobinemia ou hemólise. Há risco de hemólise em crianças com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD).

**Gravidez e lactação: “Categoria D” do FDA.**

**A primaquina é contraindicado durante a gravidez, pois pode causar hemólise neonatal, metemoglobinemia e risco de hemólise em feto deficiente de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Usar com cuidado no caso de lactação.**

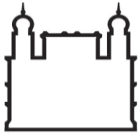
**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **Direção de veículos e operação de máquinas**

É recomendável evitar atividades que exijam atenção, como dirigir veículos e operar máquinas, durante o tratamento e até um dia após o término do tratamento, pois a primaquina pode alterar a consciência. Essa recomendação também vale para trabalhar sem um apoio firme.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A primaquina interage com uma variedade de fármacos. Não deve ser administrada concomitantemente com arteméter e lumefantrina. No uso concomitante com aurotioglicose pode ocorrer efeito aditivo na indução de discrasias sanguíneas. No uso concomitante com levometadona pode ocorrer aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). No uso concomitante com mepacrina pode ocorrer aumento da concentração plasmática de primaquina, levando a um aumento no risco de toxicidade.



DMG-FAR-PRO-PRI-000-2017

No uso concomitante com proguanil e quinacrine pode ocorrer aumento do efeito e toxicidade da primaquina. Sais de alumínio e magnésio podem reduzir o efeito da primaquina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Farmanguinhos primaquina** deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30) °C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de **Farmanguinhos primaquina** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Aspecto físico

**Farmanguinhos primaquina** 5 mg ou 15 mg está disponível na forma de comprimido circular, plano, liso e na cor laranja.

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

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

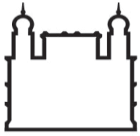
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A primaquina deve ser ingerida com um pouco de água, durante as refeições para evitar ou diminuir a irritação gástrica. Mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses, o paciente deve fazer o uso da primaquina durante todo o tempo prescrito.

O tratamento da malária visa principalmente a interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção. Entretanto, pela diversidade do seu ciclo biológico, é também objetivo da terapêutica proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítos) do *P. vivax*, evitando assim as recaídas tardias. Para atingir esses objetivos, diversas drogas são utilizadas, cada uma delas agindo de forma específica, tentando impedir o desenvolvimento do parasito no hospedeiro.

- **Primaquina para uso Infantil: comprimido de 5 mg**

Tabela 1 - Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto).



DMG-FAR-PRO-PRI-000-2017

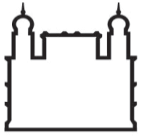
Idade/ Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1° dia		2° dia		3° dia		4° ao 7° dias
	Cloroquina	Primaquina Infantil	Cloroquina	Primaquina Infantil	Cloroquina	Primaquina Infantil	Primaquina Infantil
4 – 8 anos 15 – 24 kg	1	2	1	2	1	2	2
9 – 11 anos 25 – 34 kg	2	1	2	1	2	1	1
12 – 14 anos 35 – 49 kg	3	2	2	2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg	4	2	3	2	3	2	2

**Cloroquina comprimido de 150 mg, Primaquina Infantil: comprimido de 5 mg e Primaquina adulto: comprimido de 15 mg.**  
Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.  
Todos os medicamentos devem ser administrados em dose única diária.  
Administrar os medicamentos preferencialmente durante as refeições.  
Não administrar primaquina para gestantes ou crianças menores de 4 anos.  
Se surgir icterícia, suspender a primaquina.  
Se o paciente tiver mais de 70 kg, ajustar a dose de primaquina (Tabela 2).

• **Primaquina para uso adulto: comprimido de 15 mg.**

Tabela 2 – Ajuste da dose e tempo de administração da primaquina para pacientes com peso igual ou superior a 70 kg.





Faixa de peso (kg)	Dose total de primaquina (mg)	Tempo de administração (dias)	
		Esquema longo (15 mg/dia)	Esquema curto (30 mg/dia)
70-79	240	16	8
80-89	272	18	9
90-99	304	20	10
100-109	336	22	11
110-120	368	24	12

**Tratamento de pneumocistose:** (15 a 30) mg, por via oral, a cada 24 horas, combinada a clindamicina (600 a 900) mg, por via intravenosa, a cada (6 a 8) horas, ou clindamicina (300 a 450) mg, por via oral, a cada (6 a 8) horas, durante 3 semanas.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A primaquina não provoca reações adversas quando administrada nas doses terapêuticas habituais, exceto a metemoglobinemia que pode ocorrer mesmo com doses habituais de primaquina, podendo ser grave em pessoas com deficiência congênita de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) metemoglobina reductase.

As reações adversas diretas à primaquina são:

Comum: dor abdominal, irritação gástrica, náuseas, vômitos, anorexia.

Incomum: anemia, cianose, metemoglobinemia, leucocitose.

Raras ou muito raras: cefaleia, interferência na acomodação visual, prurido, hipertensão, arritmias, leucopenia, hemoglobinúria, granulocitopenia, agranulocitose, fraqueza, palidez, escurecimento pronunciado da urina, icterícia, hemólise.

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

## 10. SUPERDOSE

A primaquina administrada em doses mais elevadas, ocasionalmente, pode provocar desconforto epigástrico e abdominal leve a moderado em algumas pessoas. Até o momento não existem relatos de intoxicação com a primaquina. Quando ingeridas altas doses deste medicamento de uma só vez, indica-se o encaminhamento do paciente ao serviço médico de emergência para que realize esvaziamento gástrico por lavagem ou indução do vômito.

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



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



DMG-FAR-PRO-PRI-000-2017

## DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0011

M.S. 1.1063.0087

Responsável Técnico: Carlos Araújo da Costa - CRF-RJ 2809

### **Registrado por:**

Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

### **Fabricado por:**

Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447

Rio de Janeiro – RJ

Indústria Brasileira



SAC: 0800 024 1692

sac@far.fiocruz.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

