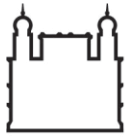


Farmanguinhos praziquantel

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Comprimidos

600 mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos praziquantel

praziquantel

APRESENTAÇÃO

Farmanguinhos praziquantel 600 mg é apresentado em embalagem contendo 50 strips com 10 comprimidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 600 mg contém:

Praziquantel 600 mg

Excipientes q.s.p. 1 comp.

(Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, povidona, lauril sulfato de sódio, água e álcool etílico).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

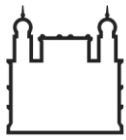
1. INDICAÇÕES

Farmanguinhos praziquantel é a primeira escolha no tratamento da esquistossomose causada por todas as espécies de *Schistosoma* (*Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*). Tem sido usado em tratamentos individuais e tratamentos de massa. É eficaz contra todos os estágios da infecção pelo *Schistosoma*: a fase aguda e a fase crônica, que pode estar associada ao envolvimento hepatoesplênico.

Praziquantel promove a cura em 75 a 95% dos pacientes e/ou redução na percentagem de ovos de 80 a 98%. A eficácia do praziquantel no tratamento da esquistossomose pode variar em função da idade do paciente e do grau de infecção. O percentual de cura geralmente é menor em crianças e em pacientes com infecção massiva.

Farmanguinhos praziquantel também é usado para tratamento de clonorquíase e opistorquíase e outras infecções por trematódeos. É eficaz nas fases adultas e de larvas de todos estes cestódeos, incluindo a cisticercose, infecção por *Cysticercus cellulosae*, estágio larval ou tissular da *Taenia solium*. Tratamento de infecções provocadas pelo *Cysticercus cellulosae* (forma larvar da *Taenia solium*), com localização no sistema nervoso central (neurocisticercose), no tecido subcutâneo e na musculatura estriada esquelética. Farmanguinhos praziquantel é igualmente eficaz nas formas adultas de *Taenia solium* e *Taenia saginata*, bem como em outros cestódeos (*Diphyllobothrium latum*, *Dipylidium caninum*, *Hymenolepis nana*) e trematódeos.

Farmanguinhos praziquantel não parece ser útil na infecção pela Fasciola hepática e não é eficaz isoladamente no tratamento da hidatidose. Estudos apontam resultados positivos no uso de praziquantel em combinação com albendazol no tratamento da cisticercose, após ressecção cirúrgica, no entanto, o benefício desta combinação ainda não está claro.



2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Praziquantel é a primeira escolha na esquistossomose causada por todas as espécies de *Schistosoma*. Estudos apontam resultados positivos no uso de praziquantel em combinação com albendazol no tratamento da cisticercose, após ressecção cirúrgica. Nas infecções intestinais por tênia, o praziquantel é eficaz em dose única. Tratamento de longa duração (15–20 mg/kg três vezes ao dia, durante 15 dias) mostra-se eficaz na neurocisticercose.

FERRARI, M. L. A. et al. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. Bull. WHO, [S.l.], v. 81, p. 190-196, 2003.

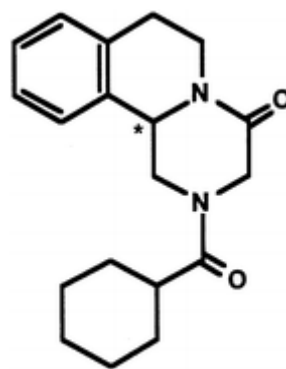
Liu, LX; Weller, PF. Antiparasitic drugs. N. Engl. J. Med.; 334(18): 1178-84, 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O *praquiquantel* é um derivado da pirazolioquinolona, desenvolvido depois que se descobriu que esta classe de compostos apresentava atividade anti-helmíntica, em 1972. É clinicamente eficaz contra amplo espectro de infecções por cestódeos e trematódeos, em animais e seres humanos (*ver* Symposium, 1981a e revisão abrangente de Andrews *et. al.*, 1986).

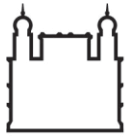
Química. O praziquantel apresenta a seguinte fórmula estrutural:



Praziquantel

Trata-se de um pó cristalino incolor, de sabor amargo.

A ação anti-helmíntica. O praziquantel é rápido e reversivelmente absorvido, porém não metabolizado pelos helmintos *in vitro*. A droga apresenta duas ações primárias e imediatas em organismos suscetíveis. Nas mais baixas concentrações eficazes, provoca aumento da atividade muscular, seguido de contração e paralisia espástica. É provável que seja esse efeito potencialmente reversível que desfça a ligação dos vermes com os tecidos do hospedeiro, resultando, por exemplo, no rápido deslocamento do *S. mansoni* e *S. japonicum* das veias mesentéricas para o fígado ou ara a expulsão de cestódeos intestinais para o meio ambiente. Em concentrações terapêuticas mais elevadas, o



praziquantel provoca vacuolização e vesiculação do tegumento de parasitas suscetíveis. Se suficientemente pronunciado, esse efeito resulta em liberação do conteúdo do parasita, ativação do mecanismo de defesa do hospedeiro e destruição dos vermes. O praziquantel desregula os mecanismos que controlam o fluxo de cátions das membranas celulares dos vermes, inibindo as enzimas que mantêm os gradientes de íons inorgânicos. Estimula a entrada de sódio e inibe a de potássio, ocasionando despolarização nas células do parasita. Parece ativar, de maneira direta ou indireta, a contração cálcio-dependente da musculatura do parasita; há rápido aumento da passagem de cálcio para o interior do parasita, com elevação do tônus muscular. Além, disso, o praziquantel perturba o metabolismo glicídico dos vermes, ocasionando redução na captação de glicose e liberação aumentada de lactato. Estudos *in vitro* mostraram que, como a parede cística do *Cysticercus cellulosae* funciona como barreira, a penetração do praziquantel se faz mais lentamente do que no parasita encistado. A concentração na larva dentro do cisto fica em torno de 42% daquela do meio. A larva responde inicialmente com uma evaginação para, em seguida, apresentar contração espástica, relaxamento e, finalmente, tornar-se rígida. *In vivo* segue-se uma maceração que começa no escólex e se estende pelo pseudo-estróbilo. Ao fim desse processo, a larva destruída consiste em uma massa sólida e homogênea. Ao microscópio eletrônico, observa-se no escólex e em todo pseudo-estróbilo intensa destruição da camada tegumentar, com vacuolização e derrame do sincício. O dano primário causado ao tecido larvar pelo praziquantel é intensificado pelo efeito destruidor provocado pelas células de defesa do hospedeiro. O praziquantel atravessa a parede do cisto e penetra no parasita encistado, causando danos em sua camada externa, que levarão à sua destruição dentro do cisto, com posterior degeneração do mesmo. Comparações da resistência específica do estágio de *S. mansoni* ao praziquantel, *in vivo* e *in vitro*, indicam que a eficácia clínica dessa droga correlaciona-se muito bem com sua ação sobre o tegumento (Xiao *et. al.*, 1985).

Farmacocinética

Após administração oral, o praziquantel é rápida e completamente absorvido. A concentração plasmática de pico do fármaco inalterado é alcançada em 1 a 3 horas após a administração de 5 a 50 mg/kg, variando entre 0,05 e 5,0 µmcg/ml no sangue periférico. A concentração no sangue venoso mesentérico é 3 a 4 vezes superior àquela do sangue periférico. O praziquantel inalterado penetra na barreira hematoencefálica, com 10 a 20% das concentrações plasmáticas sendo mensuradas no líquido cerebrospinal de animais. Tanto quanto um pequeno número de casos permite concluir, a concentração de praziquantel no líquido cerebrospinal em humanos é de também 10 a 20% do nível plasmático. Desta forma, a concentração no líquido cerebrospinal corresponde, quantitativa e aproximadamente, à fração plasmática livre não ligada às proteínas.

20% da concentração plasmática do praziquantel é encontrada no leite humano. 24 horas após dose única de 50 mg/kg e 32 horas após tratamento de um dia com 3 tomadas de 20 mg/kg, a concentração no leite encontra-se abaixo do limite de detecção de 4 µmcg/1L.

O praziquantel sofre pronunciado efeito de primeira passagem. A meia-vida do fármaco inalterado é de 1-2,5h; a do praziquantel + metabólitos (mensurados por radioatividade) é de 4h. A ligação às proteínas plasmáticas é de 85%. O praziquantel é eliminado por



via renal exclusivamente sob a forma de metabólitos, sendo que 80% da dose são excretados acumulativamente no quarto dia; destes 80%, novamente 80 a 90% são excretados dentro das primeiras 24 horas. Os principais metabólitos são derivados hidroxilados do praziquantel (análogos 4-hidroxíciclohexilcarbonil), sendo que 60 a 80% dos metabólitos hidroxilados são eliminados pelos rins, 15 a 37% com a bile e 6% por secreção para os intestinos.

Dados de segurança pré-clínica

O praziquantel apresenta baixa toxicidade aguda em camundongos, ratos e coelhos após administração oral, subcutânea, intraperitoneal e intramuscular. Não foi possível estabelecer com precisão a toxicidade aguda em cães em função do efeito emético de altas doses de praziquantel. Os valores de DL50 baseados em um período de observação de 14 dias foram os seguintes:

- Oral: camundongos, 2.454 mg/kg; ratos (com idade de 6 semanas), 2.840 mg/kg; coelhos, 1.050 mg/kg (valor aproximado); cães, > 200 mg/kg.
- Subcutânea: camundongos, 7.172 mg/kg; ratos, > 16.000 mg/kg.
- Intramuscular: camundongos, > 2.000 mg/kg; ratos, > 1.000 mg/kg.
- Intraperitoneal: ratos (com idade de 6 semanas), 796 mg/kg; ratos (com idade de 3 semanas) 584 mg/kg.

Em estudos de toxicidade subaguda de 4 semanas com administração oral, ratos toleraram até 1.000 mg/kg/dia e cães *beagles* até 180 mg/kg/dia, sem que tenham sido observadas quaisquer alterações relacionadas ao fármaco. O mesmo se aplica a *beagles* que receberam doses orais de até 180 mg/kg/dia, durante 13 semanas (toxicidade subcrônica).

Dois estudos investigando toxicidade crônica e carcinogenicidade não revelaram alterações relacionadas ao fármaco, nem efeitos carcinogênicos em *hamsters* dourados (estudo de 80 semanas) ou em ratos (estudo de 2 anos) após administração oral de 100 e 250 mg/kg/semana, respectivamente.

Estudos de toxicologia na reprodução não revelaram influência sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas nem prejuízo do desenvolvimento embrionatal e fetal dos filhotes. Não existiram indicações de propriedades mutagênicas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Farmanguinhos praziquantel é contraindicado quando houver hipersensibilidade comprovada ao praziquantel ou a qualquer um dos componentes da fórmula, assim como na cisticercose ocular, pois a destruição do parasita no olho pode causar lesão irreversível, ou em associação com a rifampicina e cetoconazol. Portador de insuficiência hepática e ou renal grave.

Este medicamento é contraindicado para menores de 04 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento da neurocisticercose deve ser realizado unicamente em ambiente hospitalar, sob estrito controle médico. Casos de cisticercose subcutânea ou muscular, não associados à neurocisticercose, poderão, a critério médico, serem tratados ambulatoriamente. É necessária cautela quando do uso em pacientes com insuficiência



hepática descompensada ou esquistossomose hepatoesplênica, uma vez que, em função da metabolização reduzida do fármaco no fígado e/ou nas circulações colaterais, concentrações plasmáticas consideravelmente mais elevadas são alcançadas e a meia-vida pode ser prolongada. Em tais situações, o tratamento deve ser realizado com o paciente hospitalizado. Como 80% do praziquantel e de seus metabólitos são excretados por via renal, pode-se esperar eliminação retardada em pacientes com função renal prejudicada. Não foram reportados efeitos nefrotóxicos. Pacientes com arritmias cardíacas devem ser monitorados durante tratamento com praziquantel. O mesmo se aplica a pacientes com insuficiência cardíaca necessitando de terapia digitálica, uma vez que efeito antagonista aos digitálicos foi demonstrado em estudos com animais.

Gravidez e lactação

“Categoria B” do FDA. Estudos adequados referentes ao uso do praziquantel em mulheres grávidas não estão disponíveis até o momento. Estudos em animais até o momento não revelaram quaisquer efeitos embriotóxicos, fetotóxicos, teratogênicos ou prejuízo da fertilidade masculina e feminina. No entanto, uma rigorosa avaliação risco/benefício deve ser feita antes da administração do praziquantel na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre.

O praziquantel passa para o leite materno (até 20% da concentração plasmática). Não existem dados disponíveis sobre os efeitos farmacológicos de tais quantidades de praziquantel em lactentes. Contudo, é recomendável utilizar este medicamento durante a lactação somente se existirem razões imperiosas para tal. Durante a fase de amamentação, se a nutriz for medicada, ela só deve amamentar a criança 72 horas após a administração da medicação, o risco/benefício do tratamento deve ser avaliado pelo médico.

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

Direção de veículos e operação de máquinas

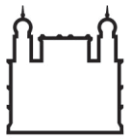
É recomendável evitar atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas, durante o tratamento e até um dia após o término do tratamento, pois o praziquantel pode alterar a consciência. Essa recomendação também vale para trabalhar sem um apoio firme.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Farmanguinhos praziquantel pode ser administrado junto com alimentos. Bebidas alcoólicas não devem ser consumidas junto com praziquantel nem no dia seguinte ao uso do medicamento.

A administração simultânea de agentes que induzem o sistema microsomal hepático (citocromo P450), tais como determinados antiepiléticos (ex: carbamazepina ou fenitoina), glicocorticoides (como a dexametasona) ou cloroquina pode ocasionar níveis plasmáticos reduzidos de Farmanguinhos praziquantel.

É contraindicada a administração simultânea de rifampicina, um potente indutor do citocromo P450, uma vez que não podem ser esperados níveis plasmáticos terapêuticamente eficazes de Farmanguinhos praziquantel.



A administração simultânea de agentes que inibem o sistema microsomal hepático (citocromo P450), tais como cimetidina ou cetoconazol pode ocasionar níveis plasmáticos aumentados e um tempo de retenção prolongado de Farmanguinhos praziquantel. Similarmente, o consumo simultâneo de suco de grapefruit (toranja) pode levar a níveis aumentados de Farmanguinhos praziquantel.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade de Farmanguinhos praziquantel 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.

Farmanguinhos praziquantel está disponível na forma de comprimido circular, plano, liso e na cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

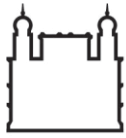
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, durante as refeições, com um pouco de líquido. O comprimido possui gosto amargo e deve ser ingerido imediatamente, sem mastigar para evitar vômitos. Se necessário, podem ser dissolvidos e administrados por sonda nasogástrica. A quantidade de comprimidos deve ser estabelecida em função do peso corporal do paciente.

Neurocisticercose: 50 mg/kg ao dia, divididos em 3 doses diárias, durante 15 dias, podendo ser necessário repetir o tratamento após 3 meses. O critério básico para utilização do praziquantel no tratamento da neurocisticercose consiste na verificação de que a doença está em atividade. A presença de cistos viáveis, visíveis (por exemplo, na tomografia computadorizada de crânio), juntamente com os testes imunológicos, de soro e liquor, positivos, são fundamentais para a confirmação do diagnóstico. O achado isolado de calcificações cerebrais, que traduzem a morte e a degeneração dos cisticercos, não justifica o tratamento com praziquantel. A conveniência da administração suplementar de corticosteroides deve ser avaliada caso a caso, podendo administrar-se, por exemplo, doses diárias de 6 a 24 mg de dexametasona. Igual avaliação deverá ser feita quanto à necessidade de se prescrever anticonvulsivantes. O tratamento deve ser realizado somente com o paciente hospitalizado e acompanhado por médicos com experiência em neurologia e ou neurocirurgia.

Cisticercose: 50 mg/kg ao dia, dividido em 3 doses diárias, durante 14 dias.

Esquistossomose: 50 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças acima de 4 anos de idade. Via oral, dose única. Alguns especialistas recomendam 40 mg/kg, por via oral,



em dose única, ou 20 mg/kg, por via oral, 3 vezes durante um dia, em intervalos de 4 a 6 horas.

Infecções intestinais por *Taenia saginata* e *Taenia solium*: 5 a 10 mg/kg, por via oral, em dose única.

Infecção por *Hymenolepis nana*: 15 a 25 mg/kg, por via oral, em dose única.

***Diphyllobothrium latum* e *Dipylidium caninum*:** 25 mg/kg, como dose única.

Orienta-se repouso por, pelo menos, 3 horas após a ingestão do medicamento, para prevenir náuseas e tonturas (sintomas passageiros).

Uso pediátrico

Não se encontram disponíveis dados adicionais que assegurem a segurança de uso do praziquantel em crianças com menos de quatro anos. Assim, nestes casos, o uso de praziquantel só pode ser feito sob controle médico rigoroso.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas o praziquantel é geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos são transitórios e geralmente não requerem tratamento. Algumas reações são devidas aos parasitos ou à sua morte, mais frequentes em pacientes com alta infestação. No tratamento da neurocisticercose, sintomas neurológicos como convulsão, aracnoidite, meningismo, hipertermia e hipertensão craniana ocorrem, geralmente, como consequência de resposta inflamatória à morte de larvas.

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir:

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comuns: inapetência.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaleia, tonturas, obnubilação.

Incomuns: meningismo, confusão.

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: dor abdominal, náusea, vômito.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comuns: urticária, erupções cutâneas pruriginosas

Distúrbios gerais e queixas no local de administração

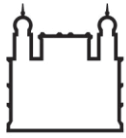
Comuns: fraqueza, cansaço, aumento da temperatura corporal.

Distúrbios sanguíneos

Comuns: eosinofilia.

Raros: aumento das enzimas hepáticas

Caso existam sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana causados pela doença, estes podem ser temporariamente intensificados. Tais sintomas são



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



parcialmente considerados como uma reação às larvas morrendo no cérebro em decorrência do praziquantel e que podem, eventualmente, também compreenderem cáibras localizadas. Ocorreram relatos individuais de reações retardadas cerca de duas semanas após o término do tratamento com praziquantel.

É frequente não ser claro se as queixas relatadas pelos pacientes ou as reações adversas reportadas pelos médicos terem sido causadas diretamente pelo praziquantel (relação direta), se devem ser consideradas como uma reação endógena decorrente da morte dos parasitas pelo praziquantel (relação indireta) ou se representam sinais e sintomas da infecção parasitária (sem relação). Muitas vezes é difícil diferenciar estas três possibilidades de forma confiável, especialmente no caso de neurocisticercose.

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

10. SUPERDOSE

Não existem até o momento relatos de intoxicação com praziquantel nem de medidas a serem tomadas, quando ingerida altas doses deste medicamento de uma só vez, indica-se o encaminhamento do paciente ao serviço médico de emergência para que realize esvaziamento do estômago por lavagem ou indução do vômito.

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0036

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

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

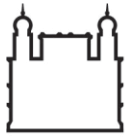


SAC: 0800 024 1692

sac@far.fiocruz.br

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



**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2016	-----	10457-SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	600 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10
06/02/2017	-----	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	VP	600 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10
17/04/2018	-----	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	06/02/2017	0202358/17-0	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	06/02/2017	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	600 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10
19/04/2021	-----	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	17/04/2018	0297754181	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	17/04/2018	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	600 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10