

Farmanguinhos primaquina

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

Comprimidos

5 mg e 15 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Farmanguinhos primaquina

Difosfato de primaquina

APRESENTAÇÃO

Farmanguinhos primaquina 5 mg e 15 mg apresentam-se em embalagens contendo 50 blísteres com 10 comprimidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

Primaquina5 mg

(equivalente a 8,8 mg de difosfato de primaquina).

Excipientes q.s.p. 1 comp.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, crospovidona XL, talco e ácido esteárico.

Cada comprimido de 15 mg contém:

Primaquina 15 mg

(equivalente a 26,3 mg de difosfato de primaquina).

Excipientes q.s.p. 1 comp.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, crospovidona XL, talco e ácido esteárico.

II - 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 *Pneumocysti 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.

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 fármaco¹. Combate os gametócitos de todas as espécies de malária humana e as formas hepáticas (hipnozoítas) de *P. vivax*, causando cura radical. A atividade hipnozoitocida 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 isolada².

¹ BRASIL. Guia de tratamento da malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Brasília DF, Ministério da Saúde, p. 29, 2020.

² BRASIL. Formulário Terapêutico Nacional- Rename. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Brasília DF, Ministério da Saúde, p. 151, 2010.

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 portadores de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD).

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez, pois pode causar destruição dos glóbulos vermelhos do sangue, doença do sangue e risco de destruição dos glóbulos vermelhos do sangue em feto deficiente de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD).

Mulheres grávidas devem fazer uso de cloroquina para tratamento de malária.

Este medicamento é contraindicado para puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses.

Este medicamento é contraindicado em condições que predisõem a agranulocitose ou a granulocitopenia.

Este medicamento é contraindicado para portadores de artrite reumatoide ativa ou lúpus eritematoso sistêmico.

Este medicamento é contraindicado para administração por via parenteral, pois pode baixar a pressão arterial para valores abaixo do normal.

Este medicamento é contraindicado em associação com aurotioglicose ou com levometadona.

Este medicamento é contraindicado em associação com outro medicamento potencialmente causador de alterações no sangue ou que possa provocar agressão à medula óssea, e para pacientes em uso de outros medicamentos com efeitos potencialmente hemolíticos.

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

Após o primeiro mês da lactação, a presença de primaquina no leite materno é desprezível e, portanto, Farmanguinhos primaquina pode ser prescrito para as lactantes a partir do segundo mês.

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. 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. 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 5 mg é de 18 meses e de Farmanguinhos primaquina 15 mg 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.

Características físicas e organolépticas

O comprimido de Farmanguinhos primaquina 5 mg é circular, plano, liso e de cor bege a laranja. Já o comprimido de Farmanguinhos primaquina 15 mg é circular, plano, liso e de cor laranja a castanho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Farmanguinhos primaquina deve ser ingerido com um pouco de água, preferencialmente no mesmo horário todos os dias, após uma refeição, evitando assim irritações do estômago ou vômitos. Em caso de vômito até 60 minutos da tomada do comprimido, o paciente deve tomar a medicação novamente, mas se ocorrer após 60 minutos, não é necessário tomar Farmanguinhos primaquina novamente. 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.

A decisão de como tratar o paciente com malária deve levar em consideração os seguintes aspectos: gravidade da doença; espécie de plasmódio; idade e/ou peso do paciente; história de exposição anterior à infecção e suscetibilidade dos parasitos aos antimaláricos convencionais.

É fundamental que as doses sejam ajustadas ao peso do paciente sempre que possível, visando garantir boa eficácia e baixa toxicidade no tratamento da malária.

Tratamento da malária não complicada em adultos e crianças a partir dos 6 meses

A dose recomendada de Farmanguinhos primaquina é de 0,25 mg/kg por 14 dias ou 0,5 mg/kg/dia por sete dias, sendo este último esquema utilizado para melhorar a adesão à primaquina.

Tratamento de pneumocistose

Recomenda-se o uso de primaquina 15 - 30 mg, por via oral, uma vez ao dia, combinada a clindamicina 300 mg, por via oral, a cada 6 horas, durante 21 dias ou primaquina 15 - 30 mg, por via oral, uma vez ao dia, combinada a clindamicina 600 mg, por via intravenosa, a cada (6 a 8) horas.

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 redutase.

As reações adversas podem ser divididas em grupos de frequência:

A seguinte classificação de frequência CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) é utilizada, quando aplicável:

Muito comum (> 1/10); Comum (> 1/100 a <1/10); Incomum (> 1/1.000 a <1/100); Rara (> 1/10.000 a <1/1.000); Muito rara (<1/10.000); Desconhecido (não pode ser estimado a partir de dados disponíveis).

As reações adversas diretas à primaquina são:

Comum: dor abdominal, irritação gástrica, náuseas, vômitos, anorexia, mal estar, fadiga, febre.

Incomum: anemia, cianose, metemoglobinemia, leucocitose, ausência de urina.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0152

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**



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
25/01/2021	-----	10457- SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	15 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500
30/11/2021	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/01/2021	0320634213	10457- SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula-RDC 60/12	25/01/2021	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	VP e VPS	15 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500
17/03/2022	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2021	4715148218	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2021	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMEN TO DO MEDICAMENTO Características físicas e organolépticas	VP e VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500 15 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500
14/04/2023	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2022	1164264222	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2022	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOS AS	VP e VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500 15 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500
17/12/2024	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2023	0378479237	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2023	III - DIZERES LEGAIS	VP e VPS	5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500 15 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PCTFE OPC X 500