

MERCK

CISTICID[®]
praziquantel

Merck S/A

Comprimidos 500 mg

Cisticid[®]

praziquantel

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DOS 4 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

praziquantel 500 mg

Excipientes: amido (de milho), celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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. O praziquantel é igualmente eficaz nas formas adultas de *Taenia solium* e *Taenia saginata* bem como em outros cestódeos e trematódeos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O praziquantel é um agente anti-helmíntico usado para combater cestódeos e trematódeos. Os mecanismos de ação contra tênias adultas e contra suas larvas diferem significativamente em princípio. Com relação ao *Cysticercus cellulosae*, forma da larva de tênia no tecido, o praziquantel tem que penetrar na parede do cisto para que possa atuar. Isso resulta em dano ao tegumento do parasita, com um distúrbio de permeabilidade. Os cisticercos são imobilizados, degenerados em uma massa dura e submetidos a um processo de maceração.

Farmacocinética

Após administração oral, o praziquantel é rápida e completamente absorvido. A concentração plasmática de pico do fármaco inalterado é alcançada em 1 a 2 horas após a administração de 5-50 mg/kg, variando entre 0,05 e 5,0 mcg/ml no sangue periférico. A concentração no sangue venoso mesentérico é 3-4 vezes superior àquela do sangue periférico. O praziquantel inalterado penetra na barreira hematoencefálica, com 10-20% 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 10-20% do nível plasmático. Desta forma, a concentração no líquido cerebrospinal corresponde, quantitativa e aproximadamente, à fração plasmática livre não ligada às proteínas.

Vinte por cento da concentração plasmática do praziquantel é encontrada no leite humano. Vinte e quatro 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 mcg/l. 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. Oitenta por cento da dose são excretados acumulativamente em quatro dias; destes 80%, novamente 80 a 90% são excretados dentro das primeiras 24 horas. Os principais metabólitos são derivados hidroxilados do praziquantel (análogos 4-hidroxiclohexilcarbonil). Sessenta a oitenta por cento dos metabólitos hidroxilados são eliminados pelos rins, 15-37% com a bile e 6% por secreção para os intestinos.

Biodisponibilidade: as propriedades físico-químicas do praziquantel não permitem a administração intravenosa em seres humanos, conforme seria necessário para se determinar a biodisponibilidade absoluta. Por este motivo, a determinação da biodisponibilidade relativa também é problemática para o praziquantel. Os dados a seguir podem ser encarados como um indicador para a biodisponibilidade do praziquantel na forma de comprimidos, referindo-se a indivíduos que receberam 50 mg de praziquantel/kg de peso: valores médios para C_{max} na faixa de 1,32-1,36 mcg/ml; e para AUC₀₋₂₄ na faixa de 3,93-5,25 mcg/ml/h.

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 1050 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

Cisticid[®] é contraindicado em presença de hipersensibilidade comprovada ao praziquantel ou a qualquer um dos componentes da fórmula, assim como na cisticercose intraocular ou em associação com a rifampicina. Na cisticercose intraocular, segundo a experiência disponível até o momento, a destruição das larvas não é alcançada com o praziquantel, mas somente um dano temporário, com o qual reações inflamatórias do olho podem ocorrer.

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, ser tratados ambulatorialmente. É necessário 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 digitalica, uma vez que efeito antagonista aos digitálicos foi demonstrado em estudos com animais.

Gravidez e lactação

Categoria de risco B. Gravidez: estudos adequados referentes ao uso do Cisticid[®] em mulheres grávidas não estão disponíveis até o momento. Estudos em animais até agora 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.

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

Lactação: 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. Caso Cisticid[®] seja empregado, como precaução, as mulheres não devem amamentar no dia do tratamento com praziquantel, bem como nas 24 horas subsequentes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Mesmo se usado conforme recomendado, Cisticid[®] pode alterar a vigilância de tal forma que a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas fique comprometida. Isso vale também para trabalhar sem um apoio firme e, particularmente, em ligação com o álcool. Por essa razão, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas no dia do tratamento com Cisticid[®], assim como no dia seguinte.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cisticid[®] pode ser administrado junto com alimentos. Bebidas alcoólicas não devem ser consumidas junto com Cisticid[®] nem no dia seguinte ao uso do medicamento.

A administração simultânea de agentes que induzem o sistema microsomal hepático (citocromo P450), tais como determinados antiepilépticos (ex: carbamazepina ou fenitoina), glicocorticoides (como a dexametasona) ou cloroquina pode ocasionar níveis plasmáticos reduzidos de 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 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 praziquantel. Similarmente, o consumo simultâneo de suco de *grapefruit* (toranja) pode levar a níveis aumentados de praziquantel.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade. Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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 do medicamento: comprimidos brancos a levemente rosados, redondos, biconvexos, com inscrição "Merck" em uma das faces e sulco em forma de cruz na outra.

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. 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: 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.

Recomenda-se dose diária de 50 mg/kg/dia. O nº de comprimidos de Cisticid[®] correspondente a esta dose deve ser dividido em três tomadas individuais.

O tratamento deve ser realizado durante 15 dias, podendo ser necessário repeti-lo após três meses,

A conveniência da administração suplementar de corticosteroides deve ser avaliada caso a caso, podendo administrar-se, por exemplo, doses diárias de 4-16 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 subcutânea e/ou muscular: 30 mg/kg/dia, subdivididos em três tomadas diárias, com intervalos de 4-6 horas, durante sete dias consecutivos.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000).

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.

Distúrbios gerais e queixas no local de administração

Comuns: fraqueza, cansaço, aumento da temperatura corporal.

Caso existam sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana causados pela doença, estes podem ser temporariamente intensificados. Tais sintomas são parcialmente considerados como uma reação às larvas morrendo no cérebro em decorrência do praziquantel e que podem, eventualmente, também compreenderem cãibras 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas de intoxicação e conduta

Não existem até o momento relatos de intoxicação com praziquantel nem de medidas a serem tomadas.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0072

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/12/16.

CISTICID® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/12/2016		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	comprimidos 500 mg.
03/03/2015	0189898/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2015	0189898/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	comprimidos 500 mg.
12/02/2014	0110091/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2014	0110091/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	comprimidos 500 mg.
05/04/2013	0259531/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2013	0259531/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	comprimidos 500 mg.