

como em ensaios de citotoxicidade e mutagenicidade empregando linfoma de camundongo linhagem L5178Y e em ensaio de síntese de DNA com fibroblastos humanos. A ivermectina demonstrou ser teratogênica em camundongos, ratos e coelhos quando administrada em doses repetidas de 0,2; 8,1 e 4,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos, respectivamente (baseada em mg/m²/dia). A teratogenicidade foi caracterizada nas três espécies testadas por fissuras palatinas. Observou-se também deformação das patas dianteiras em coelhos. Esses efeitos foram obtidos somente com doses iguais ou próximas aos níveis tóxicos para fêmeas prenhes. Portanto, a ivermectina não parece ser seletivamente tóxica para o feto em desenvolvimento. A ivermectina não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos em estudos com doses repetidas de até três vezes a dose máxima recomendada para humanos, de 200 mcg/kg (baseada em mg/m²/dia).

Interações medicamentosas: Não foram relatadas interações medicamentosas com o uso de ivermectina, entretanto, **Plurimec** deve ser administrado com cautela em pacientes sob uso de drogas depressoras do SNC.

Interferência em exames laboratoriais: As seguintes interferências foram relatadas com a administração de ivermectina: eosinofilia transitória, elevação das transaminases e aumento da hemoglobina (1%). Leucopenia e anemia foram verificadas em um paciente.

Reações Adversas: *As reações adversas geralmente são de natureza leve e transitória. Durante o tratamento com Plurimec podem ocorrer raramente as seguintes reações:*
-Gastrintestinal: diarreia e náusea, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos.
-Reações epidérmicas: prurido, erupções e urticária.
-Sistema Nervoso Central: tontura, sonolência, vertigem e tremor.
-As reações do tipo Mazzotti e oftálmicas, associadas ao tratamento da oncocercose ou à própria doença, não devem ser esperadas em pacientes com strongiloidíase tratados com Plurimec (veja próximo item, Oncocercose).
-Oncocercose: As reações de hipersensibilidade resultantes da morte das microfilárias após o tratamento com ivermectina provocam sintomas de reação do tipo Mazzotti: artralgia/sinovite, dor abdominal, aumento e sensibilidade dos nódulos linfáticos, principalmente os nódulos axilares, cervical e inguinal; prurido, edema, erupções, urticária e febre.
Reações oftálmicas durante o tratamento da oncocercose são raras e podem estar ligadas à doença. Estes efeitos secundários, após o tratamento com ivermectina, podem ser: sensação de anormalidades nos olhos, edema de pálpebra, uveíte anterior, conjuntivite, limbite, queratite e

coriorretinite ou coroidite. Raramente elas podem tornar-se graves ou são associadas com perda de visão e, de forma geral, são resolvidas sem a necessidade de tratamento com corticosteróides.
-Gerais: Astenia, edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaléia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes. Também foram relatadas hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática) e exacerbação da asma brônquica.

Posologia:
Os comprimidos de **Plurimec** devem ser ingeridos com água.
Estrongiloidíase - Filariose - Escabiose - Pediculose
A dosagem recomendada de **Plurimec** para o tratamento destas afecções numa única dose oral visa fornecer aproximadamente 200 mcg de ivermectina por quilo de peso corporal. Consulte a tabela 1 para orientar-se em relação à dosagem. Os pacientes devem tomar os comprimidos com água. Em geral, não são necessárias outras doses. Contudo, devem ser feitos exames de fezes para acompanhamento (estrongiloidíase) e avaliações clínicas (demais afecções) para verificar a eliminação da infecção (veja Precauções e Advertências).

Tabela 1	
Orientação de dosagem de Plurimec para strongiloidíase, filariose, escabiose e pediculose	
Peso corporal (kg)	Dose oral única
15 a 24	1/2 comprimido
25 a 35	1 comprimido
36 a 50	1 ½ comprimidos
51 a 65	2 comprimidos
66 a 79	2 ½ comprimidos
> 80	200 mcg/kg

Oncocercose
A dosagem recomendada de **Plurimec** para o tratamento da oncocercose é uma dose oral única que visa fornecer aproximadamente 150 mcg de ivermectina por quilo de peso corporal. Consulte a tabela 2 para orientar-se em relação à dosagem. Os pacientes devem tomar os comprimidos com água. Em campanhas de distribuição em massa inseridas em programas de tratamento internacional, o intervalo entre doses usado de forma mais comum foi de doze meses. No tratamento individual de pacientes, pode-se reconsiderar uma nova dosagem em intervalos de três meses.

Tabela 2	
Orientação de dosagem de Plurimec para a oncocercose	
Peso corporal (kg)	Dose oral única
15 a 25	1/2 comprimido
26 a 44	1 comprimido
45 a 64	1 ½ comprimidos
65 a 84	2 comprimidos
≥ 85	150 mcg/kg

Superdosagem:
Foi observada letalidade significativa em camundongos e ratos após doses orais únicas de 25 a 50 mg/kg e de 40 a 50 mg/kg de ivermectina, respectivamente. Não foi observada letalidade significativa em cães após doses orais únicas de até 10 mg/kg. Nessas dosagens, observaram-se os seguintes sinais relacionados ao tratamento: ataxia, bradipnéia, tremores, ptose, redução de atividade, vômitos e midríase. Na intoxicação acidental ou na exposição significativa a quantidades desconhecidas de formulações veterinárias de ivermectina em humanos, seja por ingestão, inalação, injeção ou exposição de áreas do corpo, os seguintes efeitos adversos foram relatados com maior frequência: erupção cutânea, edema, dor de cabeça, tontura, astenia, náusea, vômito e diarreia. Entre outros efeitos adversos relatados estão convulsões, ataxia, dispnéia, dor abdominal, parestesia e urticária. Em casos de intoxicação acidental, a terapia de apoio, quando indicada, deve incluir a administração parenteral de fluidos e eletrólitos, assistência respiratória (oxigênio e ventilação mecânica quando necessário) e agentes hipertensores nos casos de hipotensão clinicamente significativa. Pode ser indicada a indução de vômitos e/ou lavagem gástrica o mais rápido possível, seguida de laxantes e outras medidas anti-venenamento rotineiras, quando necessário, para evitar a absorção do produto ingerido.

Pacientes idosos
As recomendações para pacientes idosos são semelhantes às destinadas aos pacientes adultos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0163
Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior
CRF-SP nº 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/rótulo.

BIOLAB BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

Faca: 300 x 150 mm

Plurimec

ivermectina

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Forma farmacêutica e apresentações:
Comprimido 6 mg. Caixa com 2 e 4 comprimidos.

USO ADULTO OU PEDIÁTRICO (crianças maiores de 5 anos)

Composição:
Comprimido
Cada comprimido contém:
ivermectina 6 mg
Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, butilhidroxianisol, laurilsulfato de sódio, lactose, povidona, croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Plurimec contém ivermectina, um antiparasitário eficaz e potente que atua contra várias espécies de parasitas.

Mantenha **Plurimec** em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

Plurimec não deve ser usado durante a gravidez e a lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento com **Plurimec** ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos de **Plurimec** devem ser ingeridos com água.

Não interrompa o tratamento com **Plurimec** sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar.

Durante o tratamento, visite regularmente seu médico e realize os exames complementares.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: diarreia, náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos, tontura, sonolência, vertigem e tremor. As reações na pele incluem prurido, erupções e urticária.

EE 028446 A1

•**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

•Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com **Plurimec**.

•**Contra-indicações:** **Plurimec** não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, pacientes com meningite ou outras afecções do SNC que possam afetar a barreira hematoencefálica.

Precauções: Deve ser usado com cautela em casos de pacientes com oncodermatite hiper-reativa (sowda), pois podem apresentar maior probabilidade de sofrer reações adversas severas. (Veja item Precauções e Advertências nas Informações Técnicas).

•**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS

•**Características:** A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro derivado das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*. A ivermectina é uma mistura que contém no mínimo 90 % de 5-O-dimetil-22,23-dihidroavermectina A1a e menos de 10 % de 5-O-dimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)avermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 dihidroavermectina B1a e B1b ou H2B1a e H2B1b, respectivamente. A ivermectina imobiliza os vermes induzindo uma paralisia tônica da musculatura. A paralisia é mediada pela potencialização e/ou ativação direta dos canais de cloreto sensíveis às avermectinas, controlados pelo glutamato. Esses canais estão presentes somente nos nervos e células musculares dos invertebrados e uma vez potencializados, acarretam um aumento da permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, com hiperpolarização dos nervos ou células musculares, resultando em paralisia e morte do parasita. Os compostos desta classe podem também interagir com canais de cloreto mediados por outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA). Os canais de cloreto controlados pelo glutamato provavelmente servem como um dos locais de ação da ivermectina também nos insetos e crustáceos. A falta de receptores com alta afinidade para avermectinas em cestodos e trematodos pode explicar porque estes helmintos não são sensíveis à ivermectina. Nos casos de infestações por *Onchocerca*, a ivermectina afeta as larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero dos vermes fêmeas adultos. Sua atividade contra *Strongyloides stercoralis* é limitada aos estágios intestinais. A atividade seletiva dos compostos desta classe pode ser atribuída ao fato de que nos mamíferos, os canais iônicos mediados pelo GABA só estão presentes no cérebro e a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais; além disso, os nervos e as células musculares dos mamíferos não apresentam canais de cloreto controlados por glutamato. Após a administração oral da ivermectina, as concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima é atingida em

aproximadamente quatro horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é de 22 a 28 horas nos adultos, e o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 47 litros. A metabolização é hepática e a maior concentração tissular é encontrada no fígado e no tecido adiposo. Níveis extremamente baixos são encontrados no cérebro, apesar da lipossolubilidade. Isto se deve ao fato da ivermectina não atravessar a barreira hematoencefálica dos mamíferos em situações normais. A ivermectina e/ou os seus metabólitos são excretados quase exclusivamente nas fezes em um período estimado de 12 dias, sendo que menos de 1 % da dose administrada é excretada na urina na forma conjugada ou inalterada. Os efeitos da alimentação na disponibilidade sistêmica da ivermectina não foram estudados.

Tratamento da Estrongiloidíase

A estrongiloidíase é uma infecção parasitária que pode desenvolver quadros clínicos graves e que, além do comprometimento intestinal, pode apresentar lesões cutâneas, broncopulmonares, hepáticas, biliares, miocárdicas e mesentéricas. Estudos clínicos controlados que usaram o albendazol ou o tiabendazol como padrão, efetuados em diversos países, comprovaram que a eficácia foi significativamente maior para a ivermectina (dose única de 170 a 200 mcg/kg) que para o albendazol (200 mg duas vezes ao dia durante três dias), e equivalente ao tiabendazol administrado a 25 mg/kg duas vezes ao dia durante três dias.

Tratamento da Oncocercose

A oncocercose é uma filariose que compromete a pele e o aparelho visual, causada por *Onchocerca volvulus*. É transmitida através de um vetor, o díptero simulídeo, conhecido popularmente como "pium" ou "borrachudo". Nos estudos clínicos internacionais, a ivermectina revelou ser mais bem tolerada e mais segura e eficaz do que a dietilcarbamazina. No Brasil, vem sendo utilizada desde 1995 pela Fundação Nacional de Saúde, através do Programa Brasileiro de Oncocercose, no território endêmico dos índios Yanomami. A avaliação de ivermectina no tratamento da oncocercose é baseada nos resultados de estudos clínicos que envolveram 1278 pacientes. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo que envolveu pacientes adultos com oncocercose de moderada a grave, pacientes que receberam uma dose única de 150 mcg/kg de ivermectina apresentam 83,2 a 99,5% de redução no número de microfilárias da pele (média geométrica), 3 dias e 3 meses após a aplicação, respectivamente. Uma redução marcante de mais de 90% foi mantida por até doze meses após essa dose única. Como acontece com outras drogas microfilaricidas, houve aumento no número de microfilárias na câmara anterior do olho no terceiro dia após o tratamento em alguns pacientes. Contudo, após 3 e 6 meses da dose, uma parcela significativamente maior de pacientes tratados com ivermectina teve redução na contagem de microfilárias na câmara anterior, em relação aos pacientes tratados com placebo. Em um estudo aberto que envolveu pacientes pediátricos de 6 a 13 anos (n=103, faixa de peso de 17 a 41 kg), houve decréscimos semelhantes no número de microfilárias da pele até 12 meses após administração da droga.

Tratamento da Filariose

A filariose linfática humana, conhecida também como elefantíase no Brasil, é causada pelo helminto *Wuchereria bancrofti* e transmitida por mosquitos do gênero *Culex*, nos quais as microfilárias se desenvolvem e atingem o estágio infectante. Os vermes adultos vivem nos linfonodos e vasos linfáticos, e as microfilárias são encontradas no sangue periférico. No tratamento e controle da disseminação da filariose, a dietilcarbamazina apresentou resultados relativamente fracos, associados ao elevado índice de reações adversas em relação à ivermectina.

Tratamento da Escabiose

A escabiose ou sarna humana é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. A sarna crostosa ou norueguesa tem tido um aumento de incidência, principalmente em pacientes imunodeprimidos. A ivermectina apresenta bons índices de cura da doença em relação às demais drogas utilizadas até hoje.

Tratamento da Pediculose

A pediculose é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo *Pediculus humanus capitis*, que pode ser tratada com dose oral única de ivermectina, cuja administração por via oral apresenta vantagens em relação aos tratamentos tópicos alternativos. A ivermectina tem sido citada como a melhor escolha no tratamento dos casos resistentes.



Indicações: **Plurimec** é indicado para o tratamento das seguintes infecções:

- Estrongiloidíase intestinal: Infecção causada por parasita nematóide *Strongyloides stercoralis*.
- Oncocercose: Infecção causada por parasita nematóide *Onchocerca volvulus* (a ivermectina não possui atividade contra parasitas *Onchocerca volvulus* adultos. Os parasitas adultos residem em nódulos subcutâneos, freqüentemente não palpáveis. A retirada cirúrgica desses nódulos (nodulotomia) pode ser considerada no tratamento de pacientes com oncocercose, já que esse procedimento elimina os parasitas adultos que produzem microfilárias).
- Filariose: Infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*.
- Escabiose: Infestação da pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*.
- Pediculose: Dermatose causada pelo *Pediculus humanus capitis*.



Contra-indicações: **Plurimec não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Devido aos efeitos nos receptores gabaérgicos do cérebro, Plurimec está contra-indicado para pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica. Como não existem estudos em mulheres grávidas, Plurimec não deve ser usado durante a gravidez, já que a segurança não está bem estabelecida. Plurimec deve ser evitado durante amamentação e em crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.**



Precauções e Advertências: Gerais – Após o tratamento com drogas microfilaricidas, os pacientes com oncodermatite hiper-reativa (sowda) podem apresentar maior probabilidade que outros de sofrer reações adversas severas, especialmente edemas e agravamento da oncodermatite.

Estrongiloidíase: O paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes repetidos para comprovar a ausência do parasita *Strongyloides stercoralis*.

Estrongiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos: Em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de strongiloidíase intestinal, pode ser necessário repetir a terapia. Estudos

clínicos adequados e bem controlados não foram conduzidos nesses pacientes para a determinação da dosagem ótima. Vários tratamentos, com intervalos de duas semanas, podem ser necessários e a cura pode não ser conseguida. O controle de strongiloidíase não intestinal nesses pacientes é difícil e pode ser útil a terapia supressiva, isto é, uma vez por mês.

Oncocercose: O paciente deve ser lembrado de que o tratamento com **Plurimec** não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário repetir o acompanhamento, podendo ser requisitado um novo tratamento.

Filariose: O paciente deve ser advertido de que a medicação elimina apenas as microfilárias e, portanto, não haverá reversão das alterações clínicas já existentes decorrentes dos parasitas adultos.

Pediculose e Escabiose: O paciente deverá ser reavaliado no intervalo de 1 a 2 semanas para certificar-se da cura. Nesses casos também devem ser tratados os contactantes infestados.

Pediculose: O paciente deve ser orientado para que as lêndeas que estiverem mais aderidas deverão ser removidas manualmente.

Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos: Em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de sarna crostosa, pode ser necessário repetir a terapia.

Gravidez – Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Assim, a ivermectina não deve ser usada durante a gravidez, já que a segurança nestes casos não foi estabelecida.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação – A ivermectina é excretada no leite materno em baixas concentrações. O tratamento de mães que planejam amamentar somente deve ser feito quando o risco de adiar o tratamento da mãe superar o possível risco para o recém-nascido.

Pediatria – Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

Geriatría (Idosos) – Não há recomendações específicas para o uso por idosos.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Teratogenicidade Não foram realizados estudos a longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da ivermectina. A ivermectina não evidenciou sinais de genotoxicidade no ensaio de Ames para verificação de mutagenicidade microbiana *in vitro* com *Salmonella typhimurium*, variedades TA1535, TA1537, TA98 e TA100, com e sem ativação de sistema enzimático de fígado de rato, bem