

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daraprim 25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de pirimetamina.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 90 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido blanco, redondo, biconvexo, ranurado y marcado con “GS” y “A3A” en una cara y liso en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Daraprim está indicado en adultos y niños para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- malaria no complicada producida por cepas sensibles de *Plasmodium falciparum* (para el tratamiento de malaria pirimetamina se debe usar siempre en combinación con sulfadiazina o sulfaleno y otro antimalárico)
- toxoplasmosis congénita y adquirida (para el tratamiento de toxoplasmosis pirimetamina se debe usar siempre en combinación con algún medicamento sinérgico)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de antimaláricos de acuerdo a las resistencias en el país de origen y al microorganismo implicado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Daraprim no se debe administrar en monoterapia. Se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos administrados conjuntamente donde se puede encontrar la información específica sobre la posología y forma de administración de estos medicamentos.

Todos los pacientes que reciban pirimetamina deben recibir un suplemento de ácido folínico para reducir el riesgo de depresión de la médula ósea (Ver sección 4.4).

Adultos

Malaria:

Daraprim deberá administrarse en dosis única concomitantemente con sulfadiazina y otro antimalárico.

Una única dosis de 50 a 75 mg de pirimetamina, junto con 1.000 mg – 1.500 mg de sulfadiazina. En general, se debe administrar la dosis superior a adultos de más de 60 kg de peso.

Tratamiento de toxoplasmosis en adultos inmunocompetentes:

Daraprim deberá administrarse concomitantemente con sulfadiazina o clindamicina.

Una dosis de carga de 100 mg de pirimetamina seguida de 25 a 50 mg de pirimetamina al día.

Tratamiento de toxoplasmosis en adultos inmunodeficientes

Daraprim deberá administrarse concomitantemente con sulfadiazina o clindamicina

- < 60 kg: pirimetamina 200 mg vía oral como dosis de carga, continuar con 50 mg al día.
- ≥60 kg: pirimetamina 200 mg vía oral como dosis de carga, seguido de 75 mg al día.

Posteriormente se administrará la pauta de profilaxis secundaria.

Tratamiento de toxoplasmosis en el embarazo (ver sección 4.4 y 4.6):
25 mg al día hasta el parto.

Población pediátrica

Malaria

Pirimetamina se puede usar por vía oral con sulfadoxina/sulfadiazina en niños a partir de 2 meses de edad.

Se recomienda la siguiente posología en base al peso corporal:

- Niños de 5 a 10 kg: 12,5 mg de pirimetamina en dosis única.
- Niños de 11 a 20 kg: 25 mg de pirimetamina en dosis única.
- Niños de 21 a 30 kg: 37,5 mg de pirimetamina en dosis única.
- Niños de 31 a 45 kg: 50 mg de pirimetamina en dosis única.
- Niños de más de 45 kg: emplear la misma dosis que para adultos.

Toxoplasmosis

Daraprim deberá administrarse concomitantemente con sulfadiazina o clindamicina.

- Niños de menos de 3 meses (toxoplasmosis congénita): para el tratamiento de toxoplasmosis congénita se recomienda que los recién nacidos reciban pirimetamina 2 mg/kg/día durante 2 días; 1 mg/kg/día durante 2-6 meses, y después 1 mg/kg/día 3 veces a la semana hasta completar 12 meses de tratamiento.
- Niños de 3 a 9 meses: 6,25 mg diarios de pirimetamina junto con sulfadiazina: 100 mg/kg de peso corporal (máximo 1 g) al día en cuatro dosis divididas.
- Niños de 10 meses a 2 años: 1 mg/kg peso corporal/día de pirimetamina junto con 150 mg/kg peso corporal de sulfadiazina (máximo 1,5 g) al día en cuatro dosis divididas.
- Niños de 3 a 6 años: Una dosis de carga de pirimetamina 2 mg/kg peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) seguida de una dosis de 1 mg/kg/día (dosis máxima de 25 mg); junto con 150 mg/kg peso corporal de sulfadiazina (máximo 2 g) al día en cuatro dosis divididas.
- Niños mayores de 6 años: igual que para adultos.

En niños inmunodeprimidos no están definidas las pautas posológicas. Como guía general, referirse a las pautas indicadas en niños con infecciones de toxoplasmosis.

Uso en pacientes de edad avanzada:

No existe información sobre el efecto de pirimetamina en los pacientes de edad avanzada. A las dosis recomendadas para el tratamiento de la malaria, no es probable que pirimetamina tenga efectos adversos en las personas de edad avanzada. En el tratamiento de la toxoplasmosis este grupo de población puede ser más susceptibles a la depresión de médula ósea producida por déficit de folatos asociado a la

administración diaria de pirimetamina por tanto es esencial la administración de suplementos de ácido fólico (ver sección 4.4). Según los datos disponibles no sería necesario hacer ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia renal

Pirimetamina se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Dado que pirimetamina se administra junto con una sulfonamida se debe tener precaución para evitar la acumulación de sulfonamida en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4)

Insuficiencia hepática

Pirimetamina se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática. No hay recomendaciones generales para reducción de dosis pero se debe considerar ajustes de dosis en casos concretos (ver sección 4.4).

Forma de administración

Pirimetamina se administra por vía oral. Los comprimidos deben tragarse sin masticar con ayuda de un poco de líquido (un vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento generalmente no debe ser usado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6). Dado que Daraprim se debe usar en combinación con otros medicamentos para las indicaciones señaladas, consulte las Fichas Técnicas de los medicamentos que se utilicen.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Daraprim se debe usar en combinación con otros medicamentos para las indicaciones señaladas, consulte las Fichas Técnicas de los medicamentos que se utilicen.

Hematopoyesis

Dosis terapéuticas diarias de pirimetamina han mostrado deprimir la hematopoyesis en un 25- 50% de los pacientes. La probabilidad de aparición de leucopenia, anemia o trombocitopenia se reduce con la administración concomitante de folinato de calcio.

Se ha notificado pancitopenia, que responde a folatos, en pacientes con una probable deficiencia de folatos pre-existente. Se han observado casos fatales en ausencia de tratamiento con folatos.

Prevención de toxicidad hematológica

Para prevenir la toxicidad hematológica durante el embarazo y en otras condiciones que predispongan a una deficiencia de folatos, se debe administrar un suplemento de ácido fólico. La coadministración de un suplemento de ácido fólico es necesaria durante el tratamiento de toxoplasmosis (ver sección 4.2).

Se deben realizar recuentos completos (serie roja, blanca y plaquetas) semanalmente durante la terapia y durante 2 semanas adicionales después de terminar el tratamiento. Si se desarrollan signos de deficiencia de folato, el tratamiento debe ser interrumpido y se deben administrar dosis altas de folinato de calcio. En pacientes con anemia megaloblástica producida por deficiencia de folatos se valorará la relación beneficio-riesgo de la administración de pirimetamina.

Convulsiones

Se debe tener precaución en la administración de pirimetamina a pacientes con antecedentes de convulsiones; en estos pacientes deberían evitarse elevadas dosis de carga (ver sección 4.8).

Riesgo de cristaluria

Cuando se administre una sulfamida se debe asegurar una ingesta adecuada de fluidos para minimizar el riesgo de cristaluria.

Insuficiencia renal

El riñón no es la ruta principal de excreción de la pirimetamina y la excreción no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no hay datos sustanciales sobre el uso de la pirimetamina en pacientes con alteración de la función renal, por tanto, pirimetamina se debe administrar con precaución. Cuando la pirimetamina se administre conjuntamente con una sulfonamida, se debe tener precaución para tratar de evitar la acumulación de sulfonamida en pacientes con alteración de la función renal.

Insuficiencia hepática

El hígado es la principal ruta metabólica de la pirimetamina. Existen datos limitados sobre el uso de pirimetamina en pacientes con insuficiencia hepática. Pirimetamina se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2). No hay recomendaciones generales en cuando a reducción de dosis para estados de insuficiencia hepática pero se debe considerar ajuste de dosis en casos individuales.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cada comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Daraprim no se debe administrar en monoterapia y sólo se debe prescribir en combinación con sulfadiazina, y en el caso del tratamiento de la malaria con otros antimaláricos. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento con Daraprim es conveniente consultar la Ficha Técnica de dichos fármacos.

Inhibidores del ácido fólico, agentes asociados con depresión de médula ósea

La pirimetamina, por su mecanismo de acción, puede afectar al metabolismo del folato en pacientes que reciben tratamiento con otros inhibidores de folato, o agentes con efectos mielosupresores, incluyendo cotrimoxazol, trimetoprim, proguanilo, zidovudina, o agentes citostáticos (por ejemplo, metotrexato). El ácido fólico no debe ser usado como suplemento fólico durante el tratamiento con pirimetamina ya que no es eficaz para la prevención de anemia megaloblástica. Se puede usar ácido folínico que previene la toxicidad hematológica sin afectar la eficacia de pirimetamina. En pacientes con leucemia, el ácido folínico puede empeorar dicha enfermedad.

Siempre se debe utilizar folinato de calcio cuando se administren pirimetamina y sulfamidas.

Se han comunicado muertes debidas a aplasia de la médula ósea con la administración de daunorrubicina, arabinósido de citosina y pirimetamina a individuos que sufren leucemia mieloide aguda.

Se han comunicado casos que sugieren que los individuos que toman pirimetamina como profilaxis de la malaria a dosis superiores a 25 mg semanales, pueden desarrollar anemia megaloblástica, cuando ésta se administra concomitantemente con una combinación de trimetoprim/sulfamida.

Metotrexato

Se han producido convulsiones después de la administración concomitante de metotrexato y pirimetamina a niños con leucemia con afectación del sistema nervioso central.

Otros agentes antimaláricos

También se han observado ocasionalmente convulsiones cuando la pirimetamina se utiliza en combinación con otros fármacos antimaláricos.

Lorazepam

La administración concomitante de lorazepam y pirimetamina puede inducir una leve hepatotoxicidad.

Sales antiácidas, caolín

Los datos *in vitro* sugieren que las sales antiácidas y el agente antidiarreico caolín reducen la absorción de la pirimetamina.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas

La pirimetamina puede impedir la unión de compuestos con un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (por ejemplo, quinina o warfarina) a las proteínas plasmáticas. Esto podrá afectar a la eficacia o toxicidad del fármaco administrado concomitantemente dependiendo de los niveles de fármaco no unido.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a que Daraprim se tiene que utilizar en combinación con sulfadiazina, y en el caso del tratamiento de la malaria con otros antimaláricos, es conveniente consultar la Ficha Técnica de dichos fármacos antes de iniciar el tratamiento con Daraprim.

Embarazo

No se debe administrar pirimetamina en el primer trimestre de embarazo. En modelos animales, pirimetamina ha mostrado ser teratogénico. Se deberán sopesar los riesgos resultantes de la administración de pirimetamina frente a los riesgos de abortos o malformaciones fetales debidas a la infección.

Lactancia

Dado que la pirimetamina se excreta en la leche materna no se recomienda administrarla durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareos o convulsiones, por lo tanto, se recomienda precaución.

Daraprim no se debe administrar en monoterapia y solo se debe prescribir en combinación con sulfadiazina, y en el caso del tratamiento de la malaria con otros antimaláricos. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento con Daraprim es conveniente consultar la Ficha Técnica de dichos fármacos.

4.8. Reacciones adversas

Daraprim se debe administrar conjuntamente con sulfadiazina o con otros antimaláricos en el caso del tratamiento de la malaria. Consultar en sus respectivas Fichas Técnicas las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos.

Es importante destacar que las categorías de frecuencia asignadas a cada evento adverso listado a continuación son sólo estimaciones, ya que no se dispone de datos idóneos para calcular la incidencia con exactitud. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia de acuerdo con la indicación y la posible

contribución de las sulfonamidas administradas concomitantemente. Además, algunos eventos pueden deberse a la enfermedad subyacente.

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y mediante la clasificación de órganos y sistemas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia megaloblástica
Frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia
Muy Raras: Pancitopenia

La pancitopenia, en respuesta a folatos, se ha observado en pacientes con una probable deficiencia de folatos preexistente. Se han producido muertes en ausencia de tratamiento de folatos.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefaleas
Frecuentes: Vértigos
Muy raras: Convulsiones

Las convulsiones se han observado predominantemente en pacientes tratados por toxoplasmosis (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumonía con infiltración celular y eosinofílica

Se ha observado cuando se administra pirimetamina una vez a la semana en asociación con sulfadoxina.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos, náuseas, diarrea
Muy raras: Cólicos, úlceras bucales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea
Poco frecuentes: Pigmentación anormal de la piel
Muy raras: Dermatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Fiebre

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

En casos de sobredosis agudas graves se producen vómitos y convulsiones. También puede presentarse ataxia, temblor y depresión respiratoria.

Una sobredosificación crónica pueden provocar depresión de la médula ósea (por ejemplo, anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia) resultante de la deficiencia de ácido fólico (ver sección 4.4)

Tratamiento

Tratamiento de soporte rutinario, incluyendo el mantenimiento de una vía respiratoria y el control de las convulsiones.

Se deben administrar los líquidos adecuados para asegurar una diuresis óptima. Para contrarrestar la posible deficiencia de ácido fólico, se deberá dar folinato de calcio hasta que los signos de toxicidad se hayan subsanado. Puede haber un espacio de tiempo de 7 a 10 días hasta que los efectos secundarios de leucopenia sean completamente evidentes, por esto la terapia con folinato cálcico se deberá continuar durante el periodo de riesgo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diaminopirimidinas, código ATC: P01BD01.

Mecanismo de acción

La pirimetamina es un agente antiparasitario. La acción antiparasitaria de la pirimetamina se debe a su actividad específica sobre el metabolismo del ácido fólico en los parásitos *Plasmodium* y *Toxoplasma*. En este aspecto, inhibe de forma competitiva a la enzima dihidrofolato reductasa con una afinidad mucho mayor por la enzima del protozoo que por la enzima humana.

Resistencias

Pirimetamina se combina con frecuencia con sulfadoxina para el tratamiento de la malaria. La actividad de esta combinación se basa en la inhibición específica de dos enzimas sucesivas en la biosíntesis de ácido fólico, con acción sinérgica.

Son necesarias varias mutaciones en los genes *Pfdhfr* y *Pfdhps* para que falle el tratamiento con la combinación, como las mutaciones triples en los codones 108, 51 y 59 del gen y mutaciones dobles en los codones 437 y 540 del gen *Pfdhps*.

En estudios de población, las mutaciones en el codón 59 del gen *Pfdhfr* y el codón 540 del *Pfdhps* son altamente predictivas de fallo del tratamiento.

La relación entre el genotipo del parásito y la respuesta terapéutica a esta combinación está influenciada por el parásito, la farmacocinética y el huésped humano. Cuando un parásito presenta el gen *Pfdhfr* sin mutación, el riesgo de fallo al tratamiento es irrelevante, independientemente de los alelos *Pfdhps*. Por el contrario, el riesgo aumenta con el número de mutaciones en el gen *Pfdhfr*, especialmente cuando hay una mutación adicional en el gen *Pfdhps* o no hay inmunidad. Mutaciones acumuladas en el gen *Pfdhfr* aumentan el tiempo para el aclaramiento del parásito y el riesgo de portar gametocitos. Como resultado, aunque la combinación sulfadoxina-pirimetamina sigue siendo eficaz, la aparición de una o dos mutaciones puede aumentar la transmisión de malaria y la diseminación de resistencias.

Eficacia clínica y seguridad

En 162 ensayos de eficacia de la combinación sulfadoxina – pirimetamina que se analizaron y fueron realizados en 45 países entre el 2000 y el 2007 la tasa de fallo del tratamiento fue baja en países de Sudamérica, Asia y Oriente medio. Los estudios con marcadores han confirmado el desarrollo rápido de resistencias tras utilizar el fármaco a nivel nacional en varias regiones.

La combinación artesunato - sulfadoxina - pirimetamina presenta fallos al tratamiento en estudios llevados a cabo en América, Oriente Medio, Asia Central y del Sur y África Oriental, y particularmente en los países

donde se utiliza esta combinación como primera línea de tratamiento de malaria (media de fallo al tratamiento 0 - 1,5%). Sin embargo, sí se ha observado un porcentaje mayor de fallos al tratamiento en algunos países africanos donde la resistencia a sulfadoxina – pirimetamina es alta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La pirimetamina se absorbe casi completamente del tracto gastrointestinal después de la administración. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es de 2 a 4 h. Las concentraciones plasmáticas máximas varían ampliamente entre individuos, con un rango entre 260 y 1.411 nanogramos/ml después de dosis orales diarias de 25 mg.

Distribución

Alrededor del 80-90% del fármaco se une a proteínas plasmáticas.

La pirimetamina se concentra principalmente en los riñones, pulmones, hígado y bazo. En pacientes con VIH a los que se administraron dosis diarias de pirimetamina se consiguieron concentraciones en líquido cefalorraquídeo de aproximadamente un quinto de las encontradas en suero. Pirimetamina atraviesa la barrera placentaria. Se secreta a través de la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

La pirimetamina se metaboliza predominantemente en el hígado.

Eliminación

La vida media de eliminación es de 85 h. La pirimetamina se excreta por la orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Almidón de maíz hidrolizado
Docusato de sodio
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDC aluminio resistente a niños. Envases conteniendo 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Smithkline Beecham Farma, S.A.
P.T.M. C/Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

E.N. 19.625

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23 de julio de 1953 / 31 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios www.aemps.gob.es