



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 6070

BUENOS AIRES, 28 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003539-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DARAPRIM / PIRIMETAMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIRIMETAMINA 25 mg, autorizado por el Certificado N° 43.592.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Rp. / MLG



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 6070

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 104 a 108, 109 a 113 y 114 a 118, desglosando de fojas 104 a 108, para la Especialidad Medicinal denominada DARAPRIM / PIRIMETAMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIRIMETAMINA 25 mg, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.592 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003539-14-2

DISPOSICIÓN N° **6070**

nc

2

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

RLG
Rp

6070

28 JUL 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

**DARAPRIM®
PIRIMETAMINA 25 mg
Comprimidos**

VENTA BAJO RECETA

Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA Cada comprimido de **Daraprim®** contiene:
Pirimetamina 25,000 mg; Almidón de maíz 9,000 mg; Dioctilsulfosuccinato de sodio 0,125 mg;
Estearato de magnesio 1,000 mg; Lactosa 90,000 mg; Almidón hidrolizado 2,143 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Daraprim® (pirimetamina) es un compuesto antiparasitario, que se presenta en forma de comprimidos para administración oral. Cod ATC: P01BD01

INDICACIONES

Tratamiento de toxoplasmosis: **Daraprim®** está indicado para el tratamiento de la toxoplasmosis cuando se lo usa en forma concomitante con una sulfonamida, pues existe sinergia con esta combinación.

Tratamiento de la malaria aguda: **Daraprim®** está también indicado para el tratamiento de la malaria aguda. No debe ser el único medicamento para tratar la malaria aguda, pues para esta enfermedad están indicados y se prefieren esquizonticidas de acción rápida, tales como cloroquina o quinina. No obstante, el uso concomitante de **Daraprim®** con una sulfonamida (por ej. Sulfadiazina) iniciará el control de la transmisión y supresión de las cepas susceptibles a plasmodio.

Quimioprofilaxis de la malaria: **Daraprim®** está indicado para la quimioprofilaxis de la malaria debida a cepas susceptibles de plasmodio. Sin embargo, a nivel mundial, prevalece una resistencia a pirimetamina. No es adecuado como agente profiláctico para viajeros a la mayoría de países.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Pirimetamina se absorbe bien y los niveles pico ocurren luego de las 2 a 6 horas de su administración. Se elimina lentamente y tiene una vida media en plasma de, aproximadamente, 96 horas. 87% de la pirimetamina se liga a las proteínas plasmáticas humanas.

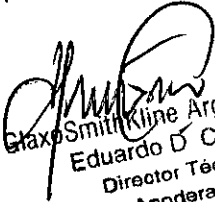
Microbiología: Pirimetamina es un antagonista del ácido fólico y los fundamentos de su acción terapéutica se basan en el requerimiento diferencial entre huésped y parásito para los precursores de ácidos nucleicos que intervienen en el crecimiento. Esta actividad es altamente selectiva contra *plasmodio* y *Toxoplasma gondii*. Pirimetamina posee actividad esquizonticida en la sangre y, algunas veces, en los tejidos contra los parásitos de la malaria en humanos. No obstante, los compuestos 4-amino-quinolina son más efectivos contra los esquizontes eritrocíticos. No destruye los gametocitos pero contrarresta la esporogonia del mosquito. La acción de pirimetamina contra *Toxoplasma gondii* se acrecienta ampliamente cuando se la usa en forma concomitante con las sulfonamidas. Esto fue demostrado por Eyles y Coleman en el tratamiento de toxoplasmosis experimental en el ratón. Jacobs y colegas demostraron que la combinación de las dos drogas evitó eficazmente el desarrollo de uveítis aguda en la mayoría de los conejos luego de la inoculación con toxoplasma en la cámara anterior ocular.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para el tratamiento de la toxoplasmosis:

La dosificación de **Daraprim®** debe ser cuidadosamente ajustada para proporcionar el máximo efecto terapéutico y el mínimo de efectos colaterales en el tratamiento de la toxoplasmosis. A la dosis necesaria, existe una notable variación en la tolerancia a la droga. Es posible que los pacientes jóvenes toleren dosis más elevadas que las personas mayores. Para todos los pacientes, se recomienda muy especialmente la administración concomitante de ácido fólico. La dosis inicial para adultos es 50 a 75 mg diarios de la droga, junto con 1 a 4 g por día de una sulfonamida del tipo de la sulfapirimidina, por ej.: Sulfadoxina. Generalmente, esta dosificación se continúa durante 1 a 3 semanas, conforme a la respuesta del paciente y tolerancia a la terapia. Se puede luego reducir la dosis a alrededor de la mitad de la administrada previamente de cada droga

716


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

6070



y continuar durante 4 a 5 semanas más. La dosificación pediátrica de **Daraprim**[®] es 1 mg/kg/día dividida en dos dosis diarias iguales. Después de 2 a 4 días, se puede reducir esta dosis a la mitad y continuar durante, aproximadamente, un mes. En forma concomitante con **Daraprim**[®], se utiliza la dosificación habitual de sulfonamida pediátrica.

Para el tratamiento de la malaria aguda:

Daraprim[®] NO debe ser el único medicamento para tratar la malaria aguda. Esquizotónicas de rápida acción, tales como cloroquina o quinina son los indicados para el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, 25 mg diarios de **Daraprim**[®] durante dos días con una sulfonamida iniciará el control de la transmisión y supresión de la malaria no-falcipárica. Se recomienda solamente **Daraprim**[®] para pacientes infectados en áreas donde existe plasmodio susceptible. Si surgieran circunstancias en las que se debe utilizar solo **Daraprim**[®] en personas semi-inmunes, la dosis para adultos en malaria aguda es 50 mg por día; los niños de 4 a 10 años de edad pueden recibir 25 mg diarios durante dos días. De todas formas, la cura clínica debe ser seguida por el régimen de una monodosis semanal descrito bajo quimioprofilaxis. Los regímenes que incluyen supresión deben extenderse a lo largo de todo período típico de recrudescimiento precoz o recaída tardía, es decir, durante diez semanas, por lo menos, en cada caso.

Para quimioprofilaxis de malaria:

Adultos y pacientes pediátricos mayores de 10 años de edad: 25 mg (1 comprimido) una vez por semana.

Niños de 4 a 10 años de edad: 12,5 mg (1/2 comprimido) una vez por semana.

Infantes y niños menores de 4 años de edad: 6,25 mg (1/4 comprimido) una vez por semana.

CONTRAINDICACIONES

Daraprim[®] está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la pirimetamina o a cualquier componente de la formulación. El uso de esta droga está también contraindicado en pacientes con evidencia documentada de anemia megaloblástica por carencia de folato.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La dosificación de pirimetamina necesaria para el tratamiento de toxoplasmosis es 10 a 20 veces la dosis antimalárica recomendada y se aproxima al nivel tóxico. Si se desarrollan signos de carencia de folato (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), se debe reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con la droga conforme a la respuesta del paciente. Se debe administrar (por vía oral, IV o IM) una dosis de 5 a 15 mg diarios de ácido folínico (leucovorina) hasta lograr el restablecimiento normal de la hematopoyesis.

Los datos obtenidos en dos seres humanos indican que pirimetamina puede ser carcinogénica: Una mujer de 51 años de edad que desarrolló leucemia granulocítica crónica luego de tomar pirimetamina durante dos años por toxoplasmosis y un paciente de 56 años a quien se le produjo sarcoma de células reticulares luego de una terapia de 14 meses con pirimetamina por toxoplasmosis. Se ha informado que pirimetamina, cuando se la administra intraperitonealmente a dosis de 25 mg/kg, produce un aumento substancial en la cantidad de tumores pulmonares en ratones. **Daraprim**[®] debe ser mantenido fuera del alcance de los infantes y niños pues éstos son extremadamente susceptibles a sufrir efectos adversos por una sobredosis. Se ha informado de muertes en pacientes pediátricos luego de su ingesta accidental.

General: No se debe exceder la dosis recomendada para quimioprofilaxis de la malaria. Se recomienda una dosis "inicial" pequeña para toxoplasmosis en pacientes con trastornos convulsivos para evitar la toxicidad potencial de pirimetamina al sistema nervioso. **Daraprim**[®] debe ser usado con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática o en pacientes con posible carencia de folato, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, alcoholismo o embarazo o en aquellos bajo terapia, como ser con fenitoína, que afecta los niveles de folato (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Embarazo**).

Información para pacientes: Se debe advertir a los pacientes que al primer signo de sarpullido de piel, deben suspender inmediatamente la ingesta de **Daraprim**[®] y obtener asistencia médica urgente. Asimismo, se debe advertir a los pacientes que el dolor de garganta, palidez, púrpura o glositis puede constituir una indicación precoz de trastornos graves que demandan la suspensión del tratamiento con **Daraprim**[®] y requerir pronta atención médica. Las mujeres en edad de procrear

766


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Buenos Aires

6070



que están tomando **Daraprim**[®] deben ser advertidas que no deben quedar embarazadas. Se debe advertir a los pacientes que deben mantener a **Daraprim**[®] fuera del alcance de los niños; que no deben exceder la dosis recomendada y que si les ocurre anorexia o vómitos, estos efectos pueden ser minimizados tomando el medicamento con las comidas. En todos los pacientes, se recomienda muy especialmente la administración de ácido fólico cuando se la utiliza para el tratamiento de toxoplasmosis.

Análisis de laboratorio: En pacientes a quienes se administra una dosificación elevada, como ser en el tratamiento de toxoplasmosis, se deben efectuar recuentos sanguíneos dos veces por semana, incluyendo recuento de plaquetas.

Interacciones:

Pirimetamina puede ser utilizada con sulfonamidas, quinina y otros medicamentos contra la malaria y con otros antibióticos. Sin embargo, el uso concomitante de otras drogas antifólicas o agentes asociados con mielosupresión que incluyen sulfonamidas o combinaciones trimetoprima-sulfametoxazol, proguanil, zidovudina o agentes citostáticos (por ejemplo metrotexato) mientras el paciente está recibiendo pirimetamina, puede aumentar el riesgo de supresión de la médula ósea. Se debe discontinuar inmediatamente la pirimetamina si se presentan signos de carencia de folato. Se debe administrar ácido fólico (leucovorina) hasta el restablecimiento normal de la hematopoyesis (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se ha informado sobre hepatotoxicidad leve en algunos pacientes cuando se les administró, en forma concomitante, lorazepam y pirimetamina.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de la fertilidad

Ver la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para obtener información sobre carcinogénesis.

Mutagenicidad:

En los siguientes ensayos *in vitro* se ha demostrado que pirimetamina no es mutagénica: Ensayo de punto de mutación de Ames, ensayo Rec y el ensayo WP2 *E. coli*. Fue positivo en el ensayo del linfoma L5178Y/TK +/- del ratón en ausencia de activación exógena metabólica. Los hemocultivos *in vitro* de linfocitos de humanos presentaban aberraciones estructurales de cromosomas inducidas por pirimetamina. *In vivo*, los cromosomas analizados de la médula ósea de ratas, a las que se les administró pirimetamina, presentaban un incremento en la cantidad de aberraciones estructurales y numéricas.

Uso en poblaciones especiales

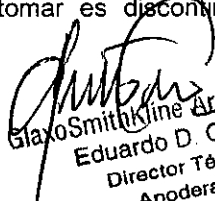
Embarazo:

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría C. Se ha demostrado que pirimetamina es teratogénica en ratas cuando se la administra en dosis orales de 7 veces la dosis humana para la quimioprofilaxis de malaria o hasta 2,5 veces la dosis humana para el tratamiento de toxoplasmosis. En ratas, a estas dosis, se produjo un aumento importante en anormalidades, tales como paladar hendido, braquignatia, oligodactilia y microftalmia. Se ha demostrado también que pirimetamina produce teratogénesis, tales como meningocele en hámsters y paladar hendido en conejillos de Indias cuando se la administra a dosis orales de 170 y 5 veces la dosis humana, respectivamente, para la quimioprofilaxis de malaria o para el tratamiento de toxoplasmosis. No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los comprimidos **Daraprim**[®] solo deben ser usados durante el embarazo si el probable beneficio para la madre justifica el riesgo potencial al feto. Se recomienda muy especialmente la administración concomitante de ácido fólico cuando se utiliza **Daraprim**[®] para el tratamiento de toxoplasmosis durante el embarazo.

Lactancia:

Pirimetamina se excreta en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas severas de pirimetamina sobre los lactantes y el uso concomitante de sulfonamida con **Daraprim**[®] para el tratamiento de algunos pacientes con toxoplasmosis, la decisión a tomar es discontinuar la

1769


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

6070



lactancia o discontinuar la administración del medicamento tomando en cuenta la importancia del mismo para la madre. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Embarazo**).

Uso en pediatría:

Ver la sección **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de **Daraprim®** no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente de pacientes más jóvenes.

Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes mayores y jóvenes. En general, la selección de la dosis para pacientes mayores debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el nivel más bajo del rango de dosis, reflejando una mayor frecuencia, disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Cuando se administra pirimetamina se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, ocasionalmente, graves (tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y anafilaxis) e hiperfenilalaninemia, particularmente cuando se la administra en forma concomitante con una sulfonamida.

Se pueden presentar casos de anorexia y vómitos con las dosis de pirimetamina usadas para el tratamiento de toxoplasmosis. Los vómitos pueden ser minimizados administrando el medicamento junto con las comidas. Generalmente, desaparecen prontamente disminuyendo la dosis. Las dosis usadas para la toxoplasmosis pueden provocar anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, glositis atrófica, hematuria y trastornos del ritmo cardíaco. Sin embargo, los efectos hematológicos pueden también presentarse con dosis bajas en ciertos individuos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En casos aislados, se ha informado eosinofilia pulmonar.

Para más información acerca de las reacciones adversas de Sulfonamidas consultar el correspondiente prospecto de dichos medicamentos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Luego de la ingesta de 300 mg ó más de pirimetamina, se pueden presentar signos de trastornos gastrointestinales y/o del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones. Generalmente, los primeros síntomas son gastrointestinales y pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos agudos y reiterados y, posiblemente, también hematemesis. Puede presentarse toxicidad del sistema nervioso central por excitabilidad inicial, convulsiones generalizadas y prolongadas que pueden ser seguidas por depresión respiratoria, colapso circulatorio y muerte dentro de unas pocas horas. Los síntomas neurológicos aparecen rápidamente (30 minutos a dos horas luego de ingerida la droga), lo que sugiere que en el caso de una gran sobredosis, pirimetamina produce un efecto directo sobre el sistema nervioso central.

La dosis letal es variable. La dosis letal más pequeña informada ha sido 375 mg. Sin embargo, han habido informes sobre pacientes pediátricos que se han recuperado luego de ingerir 375 a 625 mg.

No existe un antídoto específico para el envenenamiento agudo con pirimetamina. En el caso de una sobredosis, se debe aplicar un tratamiento sintomático de sostén. Se recomienda un lavado gástrico, que es efectivo si se lleva a cabo inmediatamente después de la ingesta de la droga. Se puede utilizar diazepam parenteral para controlar las convulsiones. Asimismo, se debe administrar ácido fólico dentro de las dos horas de ingerida la droga para que sea más efectivo en contrarrestar los efectos sobre el sistema hematopoyético (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Debido a la vida media prolongada de pirimetamina, se recomienda efectuar un monitoreo diario de recuentos sanguíneos periféricos por un período de hasta varias semanas luego de la sobredosis, hasta que se hayan restablecido los valores hematológicos normales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

769


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

6070



Envases conteniendo 20, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos de uso exclusivo en hospitales.

CONSERVACIÓN

A una temperatura inferior a los 35°C, protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.592.

Director Técnico: Eduardo Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE AL DEPARTAMENTO MÉDICO DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

Fecha de la última revisión: Disp. N°.....

FDA 03/2003

Logo GlaxoSmithKline

769


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado