República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1577-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2018-44961182-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-44961182-APN-DGA#ANMAT 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DARAPRIM / PIRIMETAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIRIMETAMINA 25 mg; aprobada por Certificado Nº 43.592.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DARAPRIM / PIRIMETAMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, PIRIMETAMINA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.592, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-44961182-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.25 11:33:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 11:34:18 -03:00

DARAPRIM
PIRIMETAMINA 25 mg
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido 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 agente antiparasitario. Grupo: diaminopirimidinas. Código ATC: P01BD01

INDICACIONES:
Indicado para el tratamiento de:
Toxoplasmosis, incluyendo infecciones oculares, infección fetal probada luego de la infección de la madre durante el embarazo, y toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos (para el tratamiento de la toxoplasmosis Daraprim siempre debe ser usado en combinación con un agente sinérgico ej. sulfadiazina).
Normalmente no se requiere tratamiento para la infección por toxoplasma asintomática o leve.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades Farmacodinámicas
Modo de acción
La acción antiparasitaria de la pirimetamina se debe a su actividad específica en el metabolismo del ácido fólico en los parásitos *Plasmodium* y *Toxoplasma*. En este sentido, inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa con una afinidad mayor por la enzima del protozoario que la humana.

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción:
La pirimetamina se absorbe casi completamente del tracto gastrointestinal. Las concentraciones pico plasmáticas generalmente ocurren 2 a 4 horas luego de una dosis y pueden variar ampliamente entre individuos; las concentraciones pueden oscilar entre 260 a 1.411 ng/ml luego de dosis diarias orales de 25 mg.

Distribución:
El volumen de distribución de la pirimetamina es aproximadamente 2 l/kg. En pacientes con infección por HIV, el análisis farmacocinético de la población indicó que el volumen medio de distribución (corregido por biodisponibilidad) es 246 +/- 64 l.
Aproximadamente el 80-90% de la pirimetamina se une a las proteínas plasmáticas. La pirimetamina se concentra principalmente en riñones, pulmones, hígado y bazo. En pacientes con SIDA a los cuales se les administra una dosis diaria de pirimetamina, se obtienen concentraciones en líquido cefalorraquídeo de aproximadamente un quinto de la plasmática.
La pirimetamina cruza la placenta. Se distribuye en la lecha materna.

Eliminación:
La pirimetamina se metaboliza principalmente en el hígado. La vida media de eliminación es de 85 hs. La pirimetamina se elimina lentamente en la orina. En pacientes con SIDA, el clearance total es 1,28 +/- 0,41 l/h, resultando en una vida media de eliminación de 139 +/- 34 h. No hay datos de la naturaleza de los metabolitos de la pirimetamina, su ruta o tasa de formación y eliminación en el hombre y cualquier actividad farmacológica, particularmente luego de la administración diaria prolongada.
Los estudios de dosis múltiples indican que el estado estacionario se alcanza en 12 a 20 días con dosis diaria. En teoría, es posible que las vías metabólicas sean saturables, llevando a una excesiva acumulación del fármaco en algunos pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que los niveles plasmáticos son aproximadamente proporcionales a la dosis en el estado estacionario, por lo que esto parece improbable. Se ha reportado variación genética a la exposición a pirimetamina, pero estos datos no han sido confirmados.
Algunos estudios en pacientes con SIDA han indicado vidas medias más cortas que las mencionadas arriba: es muy probable que sean consecuencia de muestreo y técnicas

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A
Claudia A. Scasserra
APODERADA
IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

analíticas inapropiadas. Sin embargo, si hay pacientes con una vida media particularmente corta, los niveles terapéuticos en estado estacionario podrían ser inadecuados.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Posología
Toxoplasmosis (incluyendo infecciones oculares)
DARAPRIM debe ser administrado concomitantemente con sulfadiazina u otro antibiótico apropiado.
En el tratamiento de la toxoplasmosis, todos los pacientes que reciben DARAPRIM deben recibir un suplemento de ácido folínico (folinato de calcio) para reducir el riesgo de depresión medular. (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
Generalmente, se debe administrar durante 3 a 6 semanas, y no menos de 6 semanas en pacientes inmunosuprimidos. Si se indica seguir la terapia, debe esperarse un período de dos semanas entre tratamientos.
No hay estudios de dosis respuesta de pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis. Las siguientes recomendaciones son solo una guía:

Adultos
Se debe administrar una dosis de carga de DARAPRIM de 100 mg durante los primeros 1 a 2 días, seguido de 25 mg a 50 mg por día. Esto debe ser administrado junto con 2 a 4 g de sulfadiazina por día en dosis divididas.

- Toxoplasmosis fetal durante el embarazo

  Administrar DARAPRIM 50 mg cada 12 horas por dos días, seguido de 50 mg por día. Esto debe ser administrado junto con una dosis inicial de sulfadiazina de 75mg/kg, seguido de 50 mg/kg cada 12 horas (hasta un máximo de 4 g por día) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **Fertilidad, embarazo y lactancia**)

Adultos y adolescentes inmunocomprometidos
Las guías de tratamiento de infecciones oportunistas en adultos y adolescentes infectados por el HIV consideran a la pirimetamina más sulfadiazina la terapia inicial de elección para la encefalitis por *Toxoplasma gondii,* y recomiendan que las siguientes dosis, basadas en el peso corporal, sean administradas por al menos 6 semanas:

- Menos de 60 kg – 200 mg de pirimetamina via oral, seguido de 50 mg por día más 1 g de sulfadiazina via oral cada 6 horas.

- 60 kg o más – 200 mg de pirimetamina via oral, seguido de 75 mg diarios más 1,5 g de sulfadiazina via oral cada 6 horas.

Población pediátrica
Niños mayores a 6 años
Se debe administrar una dosis de carga de DARAPRIM de 100 mg durante 1 o 2 días, seguido de 25 a 50 mg por día. Esto debe ser administrado junto con 2 a 4 g de sulfadiazina por día en dosis divididas.

Niños de 5 a 6 años
Administrar una dosis inicial de DARAPRIM de 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 50 mg) seguido de 1 mg/kg de peso corporal por día (hasta un máximo de 25 mg), junto con 150 mg/kg de peso corporal de sulfadiazina (hasta un máximo de 2 g) por día dividido en cuatro dosis.

Niños menores a 5 años:
Hay datos insuficientes para proveer recomendaciones posológicas específicas en niños. Esta formulación no es adecuada para niños menores a 5 años.

Niños inmunocomprometidos
No hay regímenes de dosificación definidos para niños inmunodeficientes.

Ancianos
No hay información definitiva del efecto de DARAPRIM en individuos ancianos. En teoría es posible que los pacientes ancianos puedan ser más susceptibles a la depresión de folato.

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1846
APODERADA

IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

asociada a la administración diaria de DARAPRIM en el tratamiento de la toxoplasmosis, por lo que los suplementos de ácido folínico son esenciales (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Pacientes con insuficiencia renal
Se debe administrar DARAPRIM con precaución a pacientes con insuficiencia renal. Dado que DARAPRIM se coadministra con una sulfonamida, se debe tener precaución para evitar la acumulación de sulfonamida en pacientes con insuficiencia renal (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia hepática
Se debe administrar DARAPRIM con precaución a pacientes con insuficiencia hepática. No hay recomendaciones generales para reducción de dosis en estados de insuficiencia hepática, pero se deben considerar ajustes de dosis en casos individuales (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Modo de administración
Administración oral

CONTRAINDICACIONES
DARAPRIM está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la pirimetamina o a cualquier excipiente del producto.

Generalmente, DARAPRIM no debe ser administrado durante el primer trimestre del embarazo (ver **Fertilidad, Embarazo y Lactancia)**
Dado que DARAPRIM se toma en conjunto con otro medicamento para las indicaciones listadas, se debe considerar la información de prescripción relevante del agente sinérgico.

Debe evitarse la lactancia durante el tratamiento de la toxoplasmosis (ver **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Depresión de la hematopoyesis
La dosis terapéutica diaria de DARAPRIM ha demostrado inhibir la hematopoyesis en un 25 a 50% de los pacientes. La probabilidad de inducir leucopenia, anemia o trombocitopenia se reduce con la coadministración de folinato de calcio. Se ha reportado pancitopenia, respondedora a folato, en pacientes con una probable deficiencia de folato preexistente. En ausencia de tratamiento con folato, han ocurrido muertes.

Prevención de la toxicidad hematológica
Durante el embarazo y en otras condiciones que predisponen al déficit de folato, debe administrarse un suplemento de folato. Es necesaria la co-administración de un suplemento de folato para el tratamiento de la toxoplasmosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se deben hacer recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el tratamiento y hasta dos semanas luego de finalizado el tratamiento. En pacientes inmunosuprimidos, deben hacerse recuentos sanguíneos completos dos veces por semana. Si se desarrollan signos de carencia de folato, se debe suspender el tratamiento y se debe administrar dosis altas de folinato de calcio. Debe usarse folinato de calcio porque el ácido fólico no corrige la deficiencia de folato debido a los inhibidores de la dihidrofolato reductasa.
DARAPRIM puede exacerbar la deficiencia de folato en pacientes con predisposición a esta condición por enfermedad o malnutrición. En consecuencia, a esos pacientes se les debe administrar un suplemento de folinato de calcio. En pacientes con evidencia de anemia megaloblástica por carencia de folato el riesgo/ beneficio de administrar DARAPRIM requiere una evaluación cuidadosa.

Convulsiones
Debe tenerse cuidado cuando se administre DARAPRIM a pacientes con historial de convulsiones; deben evitarse grandes dosis de carga en dichos pacientes (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Riesgo de cristaluria

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

Cuando se administre con una sulfonamida debe asegurarse una adecuada ingesta de líquido para minimizar el riesgo de cristaluria.

Precauciones aplicables a sulfonamidas
Dado que la DARAPRIM se administra con una sulfonamida para las condiciones indicadas se deben respetar las precauciones aplicables a sulfonamidas.

Insuficiencia renal
El riñón no es la vía principal de excreción de la pirimetamina y la excreción no está alterada de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no hay datos sustanciales del uso de DARAPRIM en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, DARAPRIM debe administrarse con precaución. Dado que DARAPRIM se co-administra con una sulfonamida, debe tenerse cuidado para evitar acumulación de sulfonamida en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
El hígado es la principal ruta para el metabolismo de la pirimetamina. Los datos de uso de DARAPRIM en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se debe administrar DARAPRIM con precaución en pacientes con enfermedad hepática. No hay recomendaciones generales para reducción de dosis en estados de alteración hepática, pero deben considerarse ajustes de dosis en casos individuales.

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberían tomar este medicamento.

Interacciones
Inhibidores de folatos, agentes asociados a mielosupresión
DARAPRIM, por su modo de acción, puede deprimir aún más el metabolismo del folato con el uso concomitante de otras drogas inhibidoras de folato, o agentes asociados con mielosupresión, incluyendo cotrimozaxol, trimetoprima, proguanilo, zidovudina, o agentes citostáticos (ej metotrexate). Se han asociado casos de aplasia medular fatal con la administración de daunorrubicina, citosina arabinósido y pirimetamina en individuos con leucemia mieloide aguda. Se ha reportado ocasionalmente anemia megaloblástica en individuos que tomaron pirimetamina concomitantemente con la combinación trimetoprima/ sulfonamida.

Metotrexate
Han ocurrido convulsiones luego de la administración concomitante de metotrexate y pirimetamina en niños con leucemia del sistema nervioso central.

Otros medicamentos antimaláricos
Ocasionalmente se han reportado convulsiones cuando pirimetamina se usó en combinación con otros antimaláricos.

Lorazepam
La administración en forma concomitante de lorazepam y DARAPRIM puede inducir hepatotoxicidad.

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

Compuestos con alta unión a proteínas plasmáticas
La alta unión a proteínas exhibida por la pirimetamina puede prevenir la unión a proteínas por otros compuestos (ej. quinina o warfarina). Esto podría afectar la eficacia o toxicidad del fármaco dependiendo de los niveles de fármaco no unido.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
Carcinogenicidad

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

Un estudio en ratones (dosificados con 500 o 1.000 ppm de pirimetamina en la dieta 5 días a la semana, por 78 semanas) no mostró evidencia de carcinogenicidad en hembras. La sobrevida en ratones macho no permitió el análisis de carcinogenicidad en este sexo.
Un estudio similar en ratas dosificadas a 200 o 400 ppm de pirimetamina no mostró evidencia de carcinogenicidad.

Mutagenicidad
En los ensayos microbianos, se ha demostrado que pirimetamina no es mutagénica en el ensayo de Salmonella de Ames, mientras que se observó daño al DNA en el ensayo de reparación en *Escherichia coli.* Además, los datos *in vitro* indican que la pirimetamina induce actividad mutagénica en células de linfoma de ratón en ausencia de activación metabólica, pero no en su presencia. La pirimetamina también mostró actividad clastogénica en linfocitos de mamífero en ausencia de activación metabólica. Luego de la administración intraperitoneal, se ha demostrado que la pirimetamina induce daño cromosómico en las células germinales de roedores macho, aunque los estudios en células somáticas (tests de micronúcleos) son negativos o no concluyentes. Los estudios luego de la administración oral de pirimetamina en roedores mostraron resultados negativos en células germinales femeninas y células de médula ósea/ sangre periférica femeninas y masculinas.

Teratogenicidad
No se observaron cambios en el desarrollo temprano en embriones de 15 ratones a los que se les administró una dosis intragástrica única de pirimetamina (50 mg/kg de peso corporal) en el primer día de gestación. Sin embargo, el desarrollo de embriones de ratón y rata en cultivos estuvo obstaculizado severamente por pirimetamina de forma dosis dependiente.
La pirimetamina fue teratógena en roedores y en cerdos miniatura Gottingen de forma dosis dependiente.
Otros estudios en ratas con dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal mostraron cierta inhibición de los procesos de desarrollo, pero no efectos teratógenos.
La pirimetamina no fue teratógena en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg peso corporal/día administrados en los días 6 a 18 del embarazo. La pirimetamina redujo marcadamente la división celular en estadío inicial en embriones de conejo, pero la implantación y desarrollo fetal fueron normales.

Fertilidad
Un estudio en ratas a las que se les administró 5 mg/kg peso corporal/día por 6 semanas resultó en reducción de la concentración de esperma y peso testicular, pero no tuvo efecto en la fertilidad. Un estudio en ratones mostró un freno reversible en la espermatogénesis a una dosis de 200 mg/kg/día por 50 días. Sin embargo, esta dosis es mucho mayor a las dosis terapéuticas humanas.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Fertilidad
No hay datos relevantes disponibles.

Embarazo
DARAPRIM no debe ser usado durante el primer trimestre de embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos. DARAPRIM ha demostrado ser teratogénico en estudios en animales. Los riesgos asociados con la administración de DARAPRIM durante el embarazo deben estar balanceados con el riesgo de aborto o malformación fetal debidos a la infección. El tratamiento con DARAPRIM y sulfadiazina durante el embarazo está indicado en presencia de infección placentaria o fetal confirmada, o cuando la madre está en riesgo de secuela seria. Sin embargo, en vista del riesgo teórico de anormalidad fetal derivada del uso de DARAPRIM en el embarazo temprano, su uso en terapia combinada debería estar restringida al segundo y tercer trimestres.

Las mujeres embarazadas que reciben DARAPRIM deben recibir concomitantemente un suplemento de ácido folínico.

Lactancia
Pirimetamina se excreta en la leche materna humana. Se ha estimado que en un período de 9 días un lactante de peso promedio recibiría alrededor de un 45% de la dosis ingerida por la madre. Teniendo en cuenta las altas dosis de pirimetamina y la sulfonamida concurrente que

IF-2019-87793537-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

se necesitan en el tratamiento de la toxoplasmosis, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria
No se han realizado estudios del efecto sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria. Algunos pacientes pueden experimentar mareos o convulsiones, por lo tanto, se recomienda precaución (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

REACCIONES ADVERSAS
Dado que se debe administrar una sulfonamida junto con pirimetamina para las indicaciones mencionadas, se deben consultar las reacciones adversas asociadas a sulfonamidas en el prospecto correspondiente a la sulfonamida.
Es importante notar que las categorías de frecuencias asignadas a cada evento adverso son solo estimadas, ya que no había datos adecuados para calcular la incidencia con precisión. La incidencia de eventos adversos puede variar de acuerdo a la indicación y la posible contribución de las sulfonamidas concomitantes a la ocurrencia de estos eventos es desconocida. Adicionalmente, algunos eventos pueden estar relacionados a la enfermedad de base. A continuación, se listan los eventos adversos por clasificación de Sistema de órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como:
Muy frecuentes ≥1/10
Frecuentes ≥1/100 y <1/10
Poco frecuentes ≥1/1.000 y <1/100
Raras ≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raras <1/10.000

Desórdenes de la sangre y sistema linfático
Muy frecuentes: Anemia
Frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia
Muy raras: Pancitopenia

Desórdenes del sistema nervioso central
Muy frecuentes: Cefalea
Frecuentes: Mareos
Muy raras: Convulsiones
Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino
Muy raras: Neumonía con infiltración pulmonar celular y eosinofílica (se observó cuando se administró pirimetamina una vez por semana en asociación con sulfadoxina).

Desórdenes gastrointestinales
Muy frecuentes: Vómitos, náuseas, diarrea
Muy raras: Cólicos, ulceración bucal

Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Erupción cutánea
Poco frecuentes: Pigmentación cutánea anormal
Muy raras: Dermatitis

Desórdenes generales y del sitio de administración
Poco frecuentes: Fiebre

Reporte de sospecha de reacciones adversas
El reporte de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento es importante. Ésto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/ beneficio de la especialidad medicinal.

SOBREDOSIFICACIÓN
Síntomas
En casos de sobredosis aguda y severa ocurren vómitos y convulsiones. También pueden ocurrir ataxia, temblor y depresión respiratoria. Ha habido casos aislados con desenlace fatal luego de una sobredosis de pirimetamina. El exceso crónico puede resultar en depresión

IF-2019-87795557-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18431
Apoderada
IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

medular (ej. anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia) resultante de deficiencia de ácido folínico.

Manejo:
En el caso de una sobredosis, se debe aplicar un tratamiento de soporte de rutina, incluyendo mantención de las vías aéreas despejadas y control de las convulsiones. Administrar cantidad suficiente de fluidos para asegurar una diuresis óptima. Asimismo, se debe administrar folinato de calcio para contrarrestar la posible deficiencia de folato hasta que los signos de toxicidad hayan disminuido. Puede haber una demora de 7 a 10 días antes de que todos los efectos adversos leucopénicos se hagan evidentes, por lo tanto, se debe administrar terapia con folinato de calcio por el período en riesgo.
El manejo adicional debería ser según se indique clínicamente o como se recomiende en los centros nacionales de toxicología, si está disponible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: 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
Envase conteniendo 20 comprimidos.

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

LIBRE DE GLUTEN.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 43.592.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE AL 0800 220 4752 O ALTERNATIVAMENTE AL (011) 4725-8900.

UK SmPC enero 2018
Fecha de la última revisión: ../.../..... Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03067918-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Enero de 2020

Referencia: EX-2018-44961182- GLAXO - Prospectos - CertificadoN 43592

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 17:54:06 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 17:54:07 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

DARAPRIM
PIRIMETAMINA 25 mg
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Ud. puede necesitar volver a leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solo para Ud. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún si tienen los mismos síntomas de enfermedad que Ud.
- Si tiene cualquier efecto adverso hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no listado en este prospecto. Ver **Posibles efectos adversos** en la Sección 4.

Contenido del prospecto:

1- Qué es DARAPRIM y para que se usa
2- Qué debe saber antes de comenzar a tomar DARAPRIM
3- Cómo tomar DARAPRIM
4- Posibles efectos adversos
5- Cómo conservar DARAPRIM
6- Contenido del envase y otra información

1- Que es DARAPRIM y para que se usa

DARAPRIM contiene un medicamento llamado pirimetamina. Ésta pertenece a un grupo de medicamentos llamados antiprotozoarios. Sirven para tratar infecciones en la sangre causadas por parásitos.

DARAPRIM se usa:

- **Para tratar infecciones causadas por un parásito llamado *Toxoplasma*, junto con antibióticos llamados sulfonamidas.** Estas infecciones pueden afectar:
  - El cerebro (encefalitis) y otras partes del cuerpo si su sistema inmune es débil. Esto puede deberse al SIDA.
  - Los ojos, infección que puede llevar a problemas de visón.
  - El feto, cuando la madre contrae la infección durante el embarazo.

Consulte a su médico si requiere explicación de estas condiciones.

2- Qué debe saber antes de comenzar a tomar DARAPRIM

No tome DARAPRIM:

- Si Ud. es alérgico (hipersensible) a la pirimetamina o a cualquier otro ingrediente del producto (ver **Contenido del envase y otra información** en la Sección 6).
- Si Ud. es una mujer cursando el primer trimestre del embarazo.
- Si Ud. es una mujer que está amamantando. Hable con su médico o partera para que la aconsejen.
- Si Ud. es un niño menor a 5 años de edad.

No tome DARAPRIM si cualquiera de las situaciones anteriores le aplica. Si Ud. no está seguro hable con su médico o farmacéutico antes de tomar DARAPRIM.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar DARAPRIM si:

- Tiene problemas de riñón o hígado.
- Tiene un problema en la sangre llamado anemia.
- Alguna vez ha tenido convulsiones.

DARAPRIM siempre debe ser administrado junto con un suplemento de ácido fólico (vitamina)

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A
Claudia A. Scasserra
APODERADA
IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT

Otros medicamentos y DARAPRIM
Hable con su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular hable con su médico si Ud. está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Trimetoprima o cotrimoxazol- usados como antibióticos.
- Proguanilo o sulfato de quinina- usados para la malaria/ calambres nocturnos.
- Zidovudina- usada para tratar la infección por HIV/SIDA.
- Medicamentos para el cáncer- tal como metotrexate, daunorrubicina o citosina.
- Lorazepam- usado para ayudar a dormir o relajarse.
- Warfarina- usada para anticoagular la sangre
- Antiácidos- usados para la acidez o indigestión.
- Medicamentos para la diarrea que contienen un ingrediente llamado caolin.

Si no está seguro si alguna de las situaciones anteriores le aplica, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar DARAPRIM.

Embarazo y lactancia

No tome DARAPRIM si tiene 12 semanas de embarazo o menos. Puede dañar a su bebé. Si tiene más de 12 semanas de embarazo, o puede quedar embarazada, hable con su médico antes de tomar DARAPRIM.
Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con DARAPRIM comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono (011) 0800 220 4752.

No amamante si está tomando DARAPRIM. Hable con su médico o partera para que la aconsejen.
Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con DARAPRIM comunicarse con la GlaxoSmithKline al teléfono (011) 0800 220 4752.

Conducción y uso de maquinaria
No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria. Se han reportado casos de mareos y convulsiones en pacientes que toman DARAPRIM. Si Ud. experimenta esto, debe tener precaución al conducir o usar maquinaria.

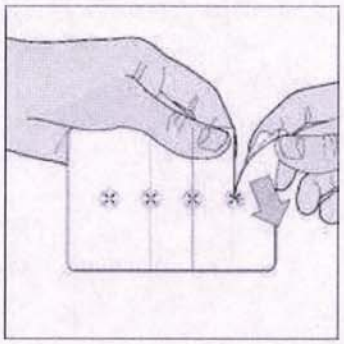
DARAPRIM contiene lactosa
DARAPRIM contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que no tolera o digiere ciertos azúcares (tiene intolerancia a algunos azúcares), hable con su médico antes de usar este medicamento.

3- Cómo tomar DARAPRIM
Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Ud. debe hablar con su médico o farmacéutico si no está seguro.

- Trague los comprimidos con un vaso de agua.

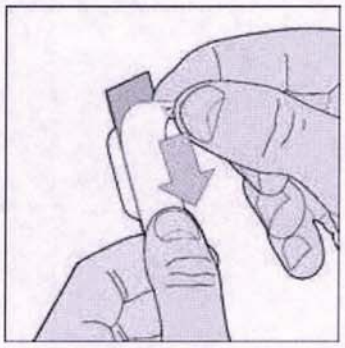
Como tomar un comprimido
Los comprimidos de DARAPRIM vienen en un envase especial que evitar que los niños los tomen.

1. **Separe un comprimido:** separe un alvéolo del blíster cortando a lo largo de la línea perforada.

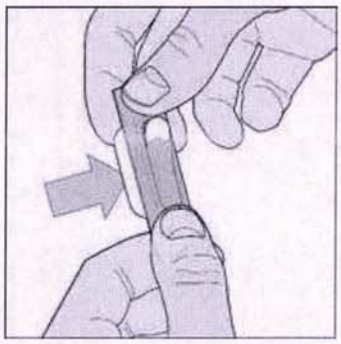


IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1846
Página 9 de 12
IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT

2. Despegue la capa posterior: comience por la esquina, levante y pele el alvéolo.



3. Empuje el comprimido: suavemente empuje un extremo del comprimido a través del foil.



Toxoplasmosis
Siempre se debe administrar DARAPRIM con otro antibiótico, por ejemplo, sulfonamida y un suplemento de ácido fólico (un suplemento con vitamina).

DAPARIM puede causar daño en el bebé en las primeras 12 semanas de embarazo. Se debe usar un medicamento diferente hasta la semana 13 de embarazo.

Los niños menores de 5 años no deben tomar DARAPRIM

Si toma más DARAPRIM del que debe
Si toma más DARAPRIM del que debe, hable con su médico o vaya al hospital directamente.
Lleve el envase del medicamento con usted.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:(011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Si olvida tomar DARAPRIM

- Si olvida tomar una dosis, tómela ni bien lo recuerde.
- Sin embargo, si ya es hora de su próxima dosis, saltee la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar una dosis olvidada.

4- Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, DARAPRIM puede causar efectos adversos, aunque no todos los sufren.
Si tiene alguno de los siguientes efectos adversos o síntomas, hable con su médico inmediatamente:

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT

- dolor de garganta, una enfermedad inesperada o reacción en la piel como una erupción o irritación o falta de aire.
- aparición anormal de moretones, cansancio, debilidad o mareos.

Estos síntomas pueden significar que Ud. está sufriendo una baja en sus células sanguíneas. Esto aumenta el riesgo de sangrado, moretones y está menos preparado para luchar contra infecciones. Su médico podrá confirmar esto con un análisis de sangre, y de ser necesario, le dará tratamiento apropiado.
DARAPRIM puede provocar convulsiones en pacientes propensos a la epilepsia. Si tiene epilepsia hable con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de 10 personas)
- bajo número de glóbulos rojos (anemia). Ud. puede sentirse cansado o débil
- dolor de cabeza
- vómitos, náuseas y diarrea
- erupción cutánea.

Frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de 10 personas, pero más de 1 en 100 personas)
- bajo número de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre). La sangre puede tardar más de lo normal en coagular. Puede notarlo si tiene un sangrado nasal o sufre un corte.
- mareos
- bajo número de glóbulos blancos. Esto puede afectar su capacidad de combatir infecciones.

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 en 100 personas, pero más de 1 en 1.000 personas)
- fiebre
- pigmentación anormal de la piel

Muy raras (pueden afectar a menos de 1 en 10.000 personas)
- reducción en el número de todos los tipos de células sanguíneas. Los síntomas pueden incluir: cansancio, debilidad, erupciones cutáneas o aparición de moretones con facilidad, palidez, latido cardíaco rápido, falta de aire, problemas de sangrado como sangrado de encías o de nariz, infecciones.
- contracciones de los músculos del cuerpo.
- rápido inicio de fiebre alta, respiración rápida poco profunda, escalofríos y sudor.
- dolor abdominal.
- úlceras en la boca dentro de la mejilla.
- piel roja inflamada y seca

Si le han recetado DARAPRIM para toxoplasmosis por favor lea el prospecto del antibiótico sulfonamida que también le deben haber recetado.

Reporte de efectos adversos
Si Ud. tiene cualquier efecto adverso, hable con su médico, farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier efecto no listado en este folleto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: *http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp* o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 0800 220 4752.
Reportando efectos adversos Ud. puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5- Cómo conservar DARAPRIM

- Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA
IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT

- No usar luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar a una temperatura inferior a los 35°C, protegido de la luz.
- Los medicamentos no deben ser desechados en los desagües o con la basura doméstica. Consulte a su farmacéutico como descartar medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a cuidar el medio ambiente.

6- Contenido del envase y otra información

Que contiene DARAPRIM
Ingrediente activo: Pirimetamina
Otros ingredientes: Almidón de maíz, Dioctilsulfosuccinato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa y Almidón hidrolizado

Presentación: Envase conteniendo 20 comprimidos.

LIBRE DE GLUTEN.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 43.592.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE AL–0800 220 4752 O ALTERNATIVAMENTE AL (011) 4725-8900.

UK SmPC marzo 2018
Fecha de la última revisión: ../../... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

IF-2019-87793557-APN-DGA#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18404
Página 12 de 12
IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-03067973-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Enero de 2020

Referencia: EX-2018-44961182- GLAXO - Inf. pacientes - CertificadoN 43592.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 17:54:19 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 17:54:01 -03:00