RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Daraprim 25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg de pyriméthamine.
Excipient avec effet connu : 90 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Daraprim 25 mg comprimé se présente sous forme d'un comprimé blanc, de forme ronde et biconvexe avec une barre de cassure sur une face et portant respectivement au dessus et en dessous de la barre de cassure, les inscriptions « GS » et « A3A ». L'autre face ne porte aucune inscription.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la toxoplasmose, y compris les infections oculaires et congénitales et la toxoplasmose survenant chez les sujets immunodéficients.
Pour le traitement de la toxoplasmose, Daraprim doit toujours être associé à un agent synergistique, par exemple la sulfadiazine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Pour le traitement de la toxoplasmose, Daraprim doit être administré en association avec de la sulfadiazine ou avec un autre antibiotique adéquat.
Dans le traitement de la toxoplasmose, tous les patients recevant Daraprim, devraient recevoir un supplément d'acide folinique (folinate de calcium) pour réduire le risque de dépression médullaire (voir rubrique 4.4).

Adultes

Une dose de charge de 100 mg de Daraprim, suivie de 25 à 50 mg de Daraprim par jour, avec 2 à 4 g de sulfadiazine par jour en doses fractionnées.

Patients immunodéficients – adultes et adolescents
Chez les patients gravement immunocompromis, notamment ceux qui présentent une encéphalite toxoplasmique comme complication du syndrome immunodéficient acquis (SIDA), il n'existe aucune posologie déterminée. Les posologies suivantes ont été utilisées chez des adultes et ont permis d'obtenir la disparition des symptômes sans cependant donner de guérison radicale. Il peut dès lors être nécessaire d'instaurer un traitement continu par Daraprim en association avec d'autres médicaments.
Le traitement devrait être poursuivi pendant 3 à 6 semaines et pendant au moins 3 semaines chez les patients immunodéficients. Si un traitement prolongé s'avère nécessaire, un intervalle de 2 semaines entre deux traitements doit être respecté.

Selon une revue de la littérature des études ouvertes non contrôlées (1987 à 1992) pour le traitement de la neurotoxoplasmose, on relève les posologies qui suivent, à titre indicatif uniquement :
Soit,
- pyriméthamine : 100 mg/jour pendant les 2-3 premiers jours du traitement, puis une dose d'entretien de 25-50 mg/jour.
- sulfadiazine : 2-6 g par jour, en doses fractionnées.
Soit,
- pyriméthamine : pas de dose de charge, une dose quotidienne de 25-50 mg.
- sulfadiazine : 2-6 g par jour, en doses fractionnées.

Population pédiatrique

- Enfants de plus de 6 ans : posologie identique à celle des adultes.
- Enfants de 3 à 6 ans : une dose initiale de 2 mg/kg de poids corporel (maximum 50 mg) de Daraprim, suivie de 1 mg/kg de poids corporel par jour (maximum 25 mg) de Daraprim avec 150 mg/kg de poids corporel par jour (maximum 2 g) de sulfadiazine en 4 prises fractionnées.
- Enfants de 10 mois à 2 ans : 1 mg/kg de poids corporel par jour de Daraprim avec 150 mg/kg de poids corporel par jour (maximum 1,5 g) de sulfadiazine, en 4 prises fractionnées.
- Nourrissons de 3 à 9 mois : 6,25 mg de Daraprim avec 100 mg/kg de poids corporel par jour (maximum 1 g) de sulfadiazine, en 4 prises fractionnées.
- Nourrissons de moins de 3 mois (toxoplasmose congénitale). Pour le traitement de la toxoplasmose congénitale, les doses recommandées pour les nouveaux-nés sont les suivantes : 1 mg/kg de Daraprim 2 fois par jour pendant 2 jours; une fois par jour pendant 6 mois et ensuite, 3 fois par semaine pendant 6 mois en association avec 50 mg/kg de sulfadiazine deux fois par jour pendant 12 mois.
  Le risque lié à l'administration de sulfamides à des nouveau-nés doit être évalué en fonction de l'avantage thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Toxoplasmose chez enfants immunodéficients
Aucune posologie n'a été définie pour les enfants immunodéficients. Pour des recommandations générales, voir la posologie chez les enfants présentant d'autres infections toxoplasmiques.

Les doses inférieures à 25 mg ne seront délivrées que sous contrôle du pharmacien.

Personnes âgées

On ne dispose d'aucune information définitive concernant l'effet de Daraprim chez les personnes âgées. Il est théoriquement possible que les patients âgés soient plus sensibles à la dépression du folate associée à l'administration quotidienne de Daraprim dans le traitement de la toxoplasmose; l'administration de suppléments d'acide folinique est dès lors indispensable (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Daraprim doit être administré avec prudence aux les patients présentant une insuffisance rénale.
Daraprim étant administré en même temps qu'un sulfamide, on fera preuve de prudence pour éviter l'accumulation du sulfamide chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Daraprim doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance hépatique.
Il n'existe aucune recommandation générale concernant une éventuelle diminution de la posologie en cas d'insuffisance hépatique mais on envisagera d'adapter les doses au cas par cas (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration
Administration par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Daraprim ne devrait pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Comme la pyriméthamine doit être prise en association avec un autre médicament, les contre-indications de celui-ci doivent également être prises en considération.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression de l'hématopoïèse
Les doses thérapeutiques journalières de Daraprim déprimentl'hématopoïèse chez 25 à 50 % des patients. Le risque d'induire une leucopénie, une anémie ou une thrombocytopénie est réduit par l'administration simultanée de folinate de calcium.
Une pancytopénie répondant au traitement par le folate a été décrite chez des patients présentant probablement un déficit préalable en folate. Des décès sont survenus en l'absence de traitement par du folate.

Prévention de la toxicité hématologique
Durant la grossesse et dans d'autres conditions prédisposant à une carence en folate, un supplément d'acide folinique doit être administré. L'administration concomitante d'un supplément d'acide folinique est nécessaire dans le traitement de la toxoplasmose (voir rubrique 4.2). Pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après le traitement, il y a lieu d'effectuer chaque semaine un comptage sanguin complet. Chez les patients immunocompromis, un comptage sanguin complet devrait être fait deux fois par semaine. En cas de signes de déficit en folate, le traitement doit être interrompu et des doses élevées de folinate de calcium doivent être administrées. Le folinate de calcium devrait être utilisé, car l'acide folique ne corrige pas les carences en folate causées par des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase.

Daraprim peut aggraver une carence en folate chez les sujets qui y sont prédisposés suite à une maladie ou à la malnutrition. Dans ce cas, il convient de leur administrer des suppléments de folinate de calcium. Chez les patients souffrant d'anémie mégaloblastique due à une carence en folate, on pèsera soigneusement les risques et les bénéfices liés à l'administration de Daraprim.

Epilepsie
On fera preuve de prudence lors de l'administration de Daraprim à des patients ayant des antécédents de crises épileptiques; chez ces patients, on évitera les doses de charge trop importantes (voir rubrique 4.8).

Risque de cristallurie
Il faut veiller à une hydratation suffisante pour éviter une cristallurie lors de l'administration d'un sulfamide.

Précautions d'application pour les sulfamides
Daraprim étant administré avec un sulfamide dans les indications sous rubrique, il convient d'observer les précautions générales d'application aux sulfamides.
Les réactions indésirables cutanées au cours d'un traitement à base de pyriméthamine et de sulfonamide imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Insuffisance rénale
Le rein n'est pas la principale voie d'excrétion de Daraprim; son excrétion n'est donc pas significativement modifiée en cas d'insuffisance rénale. On ne dispose cependant que de peu de données concernant l'utilisation de Daraprim chez les patients présentant une insuffisance rénale, c'est pourquoi Daraprim devrait être utilisé avec prudence chez ces patients. Daraprim étant administré en même temps qu'un sulfamide, on fera preuve de prudence pour éviter l'accumulation du sulfamide chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Le foie est la principale voie de métabolisation de Daraprim. On ne dispose que de données limitées concernant l'utilisation de Daraprim chez les patients souffrant d'une maladie hépatique. Daraprim devrait être utilisé avec prudence dans des patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Il n'y a pas de recommandations générales concernant la réduction de dosage en cas d'insuffisance hépatique, toutefois un ajustement de la dose devra être pris en considération au cas par cas.

Lactose
Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Antagonistes de l'acide folique et substances associées à une myélosuppression
Du fait de son mode d'action Daraprim peut accentuer la diminution du métabolisme folique chez des patients traités par d'autres antagonistes de l'acide folique ou des substances associées à une myélosuppression, dont le cotrimoxazole, le triméthoprime, le proguanil, la zidovudine ou des substances cytostatiques (méthotrexate par exemple).
Des cas d'aplasie médullaire fatale furent mis en relation avec l'administration de daunorubicine, de cytosine-arabinoside et de pyriméthamine à des patients atteints de leucémie myéloïde.
Une anémie mégaloblastique peut survenir lors de l'emploi concomitant d'une combinaison de triméthoprime sulfamide et de Daraprim.

Méthotrexate
Des convulsions ont été constatées lors de l'emploi simultané de méthotrexate et de pyriméthamine chez des enfants présentant une leucémie du système nerveux central.

Antimalariques
Des crises d'épilepsie ont occasionnellement été constatées lors de l'association de la pyriméthamine avec des antimalariques.

Lorazepam
L'emploi simultané du lorazépam et de Daraprim peut entraîner une hépatotoxicité.

Antiacides et kaolin
Des données *in vitro* suggèrent que les antiacides et le kaolin (un antidiarrhéique) réduisent l'absorption de Daraprim.

Médicaments fortement liés aux protéines
Daraprim peut déplacer d'autres médicaments de leur site de liaison aux protéines entrainant de hautes concentrations en médicaments non liés. Ce déplacement peut être particulièrement préoccupant au niveau clinique pour les médicaments qui sont fortement liés aux protéines et ont un index thérapeutique étroit (warfarine ou quinine par exemple).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Daraprim est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'effet tératogène de la pyriméthamine (voir section 5.3). Les risques associés à l'administration de Daraprim devront être pondérés par rapport au risque d'avortement ou de malformation fœtale suite à l'infection. Les femmes enceintes recevant du Daraprim, devront recevoir simultanément un supplément d'acide folinique.

Femmes en âge de procréer / Contraception
Étant donné que la pyriméthamine s'est révélée tératogène dans les études sur l'animal, l'utilisation de Daraprim est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent dès lors utiliser une contraception efficace pendant leur traitement ainsi que pendant le mois qui suit la fin de celui-ci.

Allaitement
La pyriméthamine et les sulfamides sont excrétés dans le lait maternel. L'administration de pyriméthamine est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Certains patients peuvent ressentir des vertiges ou avoir des convulsions, la prudence est dès lors recommandée durant l'utilisation de Daraprim (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Un sulfamide devant être administré en même temps que Daraprim dans les indications ci-dessus, on consultera le Résumé des Caractéristiques du Produit du sulfamide pour les effets indésirables qui y sont associés (voir rubrique 4.4).

Il est important de noter que les catégories de fréquence assignées à chacun des effets indésirables listés ci-dessous ne sont que des estimations étant donné l'absence de données adéquates pour le calcul d'incidences précises. La fréquence des effets indésirables peut varier selon l'indication, et la contribution possible des sulfamides concomitants dans l'occurrence de ces effets est inconnue. De plus, certains effets indésirables peuvent être liés à une maladie sous-jacente.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour la pyriméthamine sont : anémie, maux de tête, vomissements, nausées, diarrhée et éruption cutanée.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 et <1/10), peu fréquents (≥1/1000 et <1/100), rares (≥1/10000 et <1/1000), très rares (<1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique [1]
Très fréquent Anémie
Fréquent Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare Pancytopénie

Affections du système nerveux
Très fréquent Céphalée
Fréquent Vertiges
Très rare Convulsions [2] (de manière prédominante chez des patients traités pour la toxoplasmose)
(Voir rubriques 4.4 et 4.7).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Très rare Pneumonie avec infiltrations pulmonaires cellulaires et éosinophiles, observée lorsque Daraprim était administrée une fois par semaine en association avec de la sulfadoxine.

Affections gastrointestinales
Très fréquent Vomissement, nausée, diarrhée
Très rare Colique, ulcération buccale

Affections de la peau et du tissus sous-cutané [3]
Très fréquent Eruption cutanée
Peu fréquent Pigmentation anormale de la peau
Très rare Dermatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Peu fréquent Fièvre

[1] Voir rubrique 4.4 *Dépression de l'hématopoïèse* et *Prévention de la toxicité hématologique*
[2] Voir rubrique 4.4 *Epilepsie*
[3] Voir rubrique 4.4 *Précautions d'application pour les sulfamides*

Les précautions générales et l'utilisation appropriée de la pyriméthamine sont décrites à la rubrique 4.2.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes
Un surdosage chronique peut entraîner une dépression médullaire osseuse (par exemple : anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombocytopénie) suite au déficit en acide folique (voir rubrique 4.4).
De très fortes doses peuvent provoquer des vomissements et des convulsions. Une ataxie, des tremblements et une dépression respiratoire peuvent également apparaître.

Traitement
Des mesures générales d'assistance, dont le dégagement des voies respiratoires et le traitement des convulsions, doivent être mises en œuvre.

Il faut donner suffisamment de liquide afin d'assurer une diurèse optimale.

Afin de prévenir un manque éventuel d'acide folique, il faut administrer du folinate de calcium jusqu'à la disparition des symptômes d'intoxication. Il peut s'écouler 7 à 10 jours avant que la leucopénie soit évidente, il faudra donc maintenir le traitement par le folinate de calcium pendant ce même nombre de jours.

La prise en charge ultérieure dépendra des indications cliniques ou des recommandations du centre national antipoison.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiparasitaire, diaminopyrimidines, code ATC : P01BD01.

Mécanisme d'action
L'action antiparasitaire de la pyriméthamine est due à son activité spécifique sur le métabolisme de l'acide folique dans les parasites, le *Plasmodium* et le *Toxoplasma*. Elle inhibe de manière compétitive la dihydrofolate-réductase avec une affinité nettement plus élevée pour l'enzyme protozoaire que pour l'enzyme humaine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La pyriméthamine est presque complètement absorbée à partir du tractus gastro-intestinal. Généralement les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 4 heures après administration et peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre. Les concentrations vont de 260 à 1411 ng/ml après administration d'une dose orale quotidienne de 25 mg.

Distribution
Approximativement 80 à 90% de pyriméthamine se sont liées aux protéines plasmatiques.
La pyriméthamine se concentre principalement dans les reins, les poumons, le foie et la rate.
Chez les patients sidéens recevant une dose quotidienne de pyriméthamine, des concentrations équivalentes à 1/5 des concentrations sanguines se retrouvent dans le liquide céphalo-rachidien .
La pyriméthamine traverse la barrière placentaire. La pyriméthamine est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination
La pyriméthamine est essentiellement métabolisée par le foie. La moyenne de demi-vie d'élimination est de 85 heures. La pyriméthamine est lentement excrétée dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagenicité
Lors de tests microbiens, la pyriméthamine ne s'est pas révélée mutagène au test Ames sur Salmonella; par contre, l'ADN était endommagé dans le test de réparation sur *Escherichia coli*.
D'autres données *in vitro* indiquent que la pyriméthamine induit une activité mutagène dans les cellules de lymphome chez la souris en l'absence, mais pas en présence, d'activation métabolique. La pyriméthamine a aussi une activité clastogène dans les lymphocytes de mammifères en l'absence d'activation métabolique.
Après administration intrapéritonéale, la pyriméthamine induit des dommages chromosomiques dans les cellules germinales chez les rongeurs mâles; les études sur des cellules somatiques (tests du micronoyau) sont cependant soit négatives soit non-concluantes. Des études conduites après administration orale de pyriméthamine à des rongeurs ont donné des résultats négatifs pour les cellules germinales des femelles et pour les cellules de la moelle osseuse/du sang périphérique des mâles et des femelles.

Carcinogenicité
Une étude conduite sur des souris (recevant soit 500 soit 1000 ppm de pyriméthamine dans leur alimentation pendant 5 jours par semaine, pendant 78 semaines) n'a mis en évidence aucun signe de carcinogénicité chez les femelles. La survie des souris mâles n'a pas permis d'évaluer la carcinogénicité sur ce sexe.
Une étude comparable conduite sur des rats ayant reçu 200 ou 400 ppm de pyriméthamine n'a montré aucun signe de carcinogénicité.

Teratogenicité
Aucune modification du développement précoce des embryons n'a été observée chez 15 souris ayant reçu une dose intra-gastrique unique de pyriméthamine (50 mg/kg de poids corporel) le premier jour de la gestation. Toutefois, le développement des embryons de souris et de rats en culture était gravement ralenti par la pyriméthamine, d'une manière dose-dépendante.
La pyriméthamine s'est révélée tératogène chez les rongeurs et chez le mini-cochon Gottingen, de manière dose-dépendante.
D'autres études conduites sur des rats à qui on avait administré soit 1 mg/kg soit 10 mg/kg de poids corporel ont mis en évidence une inhibition de certains processus du développement mais aucun effet tératologique.
La pyriméthamine n'était pas tératogène chez le lapin à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg de poids corporel/jour administrées aux jours 6 à 18 de la gestation. La pyriméthamine réduisait sensiblement la division cellulaire précoce dans les embryons de lapin mais l'implantation et le développement fœtal étaient normaux.

Fertilité
Une étude conduite sur des rats à qui on avait administré 50 mg/kg de poids corporel/jour pendant 6 semaines a montré une diminution de la concentration de spermatozoïdes et du poids des testicules mais il n'y avait pas d'effet sur la fécondité. Lors d'une étude portant sur des souris ayant reçu 200 mg/kg/jour pendant 50 jours, on a observé un arrêt réversible de la spermatogenèse. Cette dose est cependant largement supérieure aux doses thérapeutiques administrées chez l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon hydrolysé
Stéarate de magnésium
Docusate sodique.

6.2 Incompatibilités

Pas de données.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25ºC, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boite de 30 comprimés en plaquettes thermoformées en PVC-PVDC/opercule en aluminium avec sécurité enfants.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE058396; LU: 1900009000 - NN 0027939

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 1 mai 1962.
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023