1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daraprim 25 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 25 mg pyrimethamine.

Daraprim bevat 90 mg lactose per tablet, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tabletten zijn wit, biconvex en rond met op één zijde “GS A3A”. De tabletten hebben een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Daraprim is geïndiceerd voor:

- de behandeling van malaria veroorzaakt door gevoelige stammen van *Plasmodium falciparum*, (voor de behandeling van malaria moet pyrimethamine altijd gebruikt worden in combinatie met een sulfonamide en andere anti-malaria geneesmiddelen)*

- de behandeling van actieve toxoplasmose (voor de behandeling van toxoplasmose moet pyrimethamine altijd in combinatie met een synergistisch middel zoals sulfadiazine gebruikt worden)

*Officiële richtlijnen en lokale informatie over het optreden van resistentie tegen anti-malaria geneesmiddelen moeten in acht genomen worden. Zie hiervoor WHO- en volksgezondheidsrichtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.
De tabletten worden in een enkelvoudige gift ingenomen.

Dosering bij behandeling van malaria
Bij de behandeling van malaria moet pyrimethamine altijd gebruikt worden in combinatie met een geschikt, langwerkend sulfonamide en andere anti-malaria geneesmiddelen.

Volwassenen
Eenmalig 75 mg pyrimethamine met 1.500 mg sulfonamide.
In het algemeen moeten volwassenen die meer wegen dan 60 kg deze hogere dosis krijgen.

Pediatrische patiënten
Het onderstaande doseringschema gebaseerd op lichaamsgewicht wordt aanbevolen:

- kinderen zwaarder dan 45 kg: dosering volgens volwassenenschema (zie rubriek *Volwassenen* hierboven)
- kinderen van 31 tot en met 45 kg: eenmalig 50 mg pyrimethamine met 1.000 mg sulfonamide
- kinderen van 21 tot en met 30 kg: eenmalig 37,5 mg pyrimethamine met 750 mg sulfonamide
- kinderen van 11 tot en met 20 kg: eenmalig 25 mg pyrimethamine met 500 mg sulfonamide
- kinderen van 5 tot en met 10 kg: eenmalig 12,5 mg pyrimethamine met 250 mg sulfonamide

Voor kinderen onder de 10 kg dient het breken van tabletten volgens de instructies van een apotheker,arts,verpleegkundige te gebeuren.

Dosering bij behandeling van actieve toxoplasmose
Bij de behandeling van toxoplasmose moet pyrimethamine samen met sulfadiazine of een ander synergistisch middel worden gegeven.
Tevens moet bij de behandeling van toxoplasmose aan alle met pyrimethamine behandelde patiënten folinezuursuppletie (calciumfolinaat) worden gegeven ter vermindering van het risico van beenmergdepressie (zie rubriek 4.4).

De behandeling dient gedurende 3 tot 4 weken te worden gegeven. Indien voortzetting van de behandeling nodig is, dient een periode van 30 – 40 dagen tussen de behandelingen te liggen. Het aantal kuren en het gebruik van andere geneesmiddelen, tijdens of tussen de behandelingen met Daraprim, hangt af van de ernst van de aandoening.

Volwassenen
Deze patiënten ontvangen een initiële dosis van 2 tabletten Daraprim (50 mg pyrimethamine) gevolgd door een tablet Daraprim per dag. Sulfadiazine 150 mg/kg lichaamsgewicht (maximaal 4 g/dag) wordt dagelijks in 4 verdeelde doses toegediend.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 6 jaar en ouder
Dosering volgens volwassenenschema (zie rubriek *Volwassenen* hierboven)

Kinderen jonger dan 6 jaar
Kinderen tussen 3 en 6 jaar oud moeten een initiële dosis van 2 mg pyrimethamine/kg lichaamsgewicht/dag (maximaal 50 mg) gevolgd door 1 mg/kg/dag (maximaal 25 mg) te krijgen. Jongere kinderen moeten 1 mg/kg/dag krijgen. Op basis van het lichaamsgewicht zijn de doseringen als volgt:

	Daraprim		sulfadiazine
Leeftijd	initiële dosis (oplaaddosis)	opvolgende dagdosis	(dagelijks in 4 doses verdeeld)
3 - 6 jaar	1 tablet	0,5 tablet	150 mg/kg lichaamsgewicht/dag (maximaal 2 g/dag)
10 maanden tot en met 2 jaar	---	0,5 tablet	150 mg/kg lichaamsgewicht/dag (maximaal 1,5 g/dag)

Voor kinderen jonger dan 6 jaar moet het breken van tabletten volgens de instructies van een

apotheker, arts of verpleegkundige gebeuren.

Dosering bij ouderen
Er is geen ervaring bij ouderen. Mogelijk zullen ouderen gevoeliger zijn voor folaattekort bij de behandeling van toxoplasmose. Folinezuursuppletie is daarom essentieel (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie
Pyrimethamine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie
Pyrimethamine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er zijn geen algemene aanbevelingen voor dosisreductie in geval van een leveraandoening, maar in individuele gevallen moet worden overwogen de dosis aan te passen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat pyrimethamine bij de geregistreerde indicatie moet worden gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, moet de Samenvatting van de Productkenmerken van dit synergistische middel ook in acht worden genomen.

Pyrimethamine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met lever- of nierziekten en bij folaattekort door ziekte of ondervoeding. Herhaald gebruik door patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, aantoonbare leverparenchym-beschadiging en bloeddyscrasie wordt ontraden.

Verlaagde hematopoëse
Bij dagelijkse toediening van therapeutische doses pyrimethamine is bij 25 tot 50% van de patiënten een verlaagde hematopoëse waargenomen. De waarschijnlijkheid dat leukopenie, anemie of thrombocytopenie wordt geïnduceerd wordt verminderd als tegelijkertijd calciumfolinaat wordt toegediend. Pancytopenie die ongedaan gemaakt kan worden door folaat/folinezuur, is gemeld bijpatiënten die waarschijnlijk al een bestaande folaattekort hebben. Er hebben zich overlijdens voorgedaan bij afwezigheid van folaatbehandeling.

Voorkomen van hematologische toxiciteit
Tijdens de zwangerschap en in andere omstandigheden die de persoon vatbaar maken voor folaattekort moet een folinezuursupplement worden gegeven. Gelijktijdige toediening van folinezuursupplement is noodzakelijk voor de behandeling van toxoplasmose (zie rubriek 4.2). Volledige bloedtellingen moeten wekelijks gedurende de behandeling, en tot twee weken na het staken ervan, verricht worden. Bij patiënten waarbij wie het immunsysteem onderdrukt wordt, moeten tweemaal per week volledig bloedtellingen worden uitgevoerd. Indien zich tekenen van een folaattekort ontwikkelen, dan moet de behandeling worden gestaakt en moeten hoge doseringen calciumfolinaat worden toegediend. Er moet calciumfolinaat worden gebruikt aangezien foliumzuur een folaattekort niet corrigeert, vanwege de dihydrofolaat-reductaseremmers.

Pyrimethamine kan een folaattekort verergeren bij personen die hiervoor vatbaar zijn vanwege een ziekte of ondervoeding. Vandaar dat aan dergelijke personen een calciumfolinaatsupplement moet worden gegeven. Bij patiënten met megaloblastische anemie veroorzaakt door folaattekort moeten de risico's van de toediening van pyrimethamine goed worden afgewogen tegen de voordelen.

Verminderde nierfunctie
Omdat pyrimethamine bij de geregistreerde indicatie moet worden gebruikt in combinatie met een

ander geneesmiddel, moet de Samenvatting van de Productkenmerken van dit synergistisch middel ook in acht worden genomen. Er moet opgelet te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie, aangezien een verminderde nierfunctie kan leiden tot verhoogde plasma concentraties en accumulatie van het sulfonamide.

Verminderde leverfunctie
Pyrimethamine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er zijn geen algemene aanbevelingen voor dosisreductie in geval van een leveraandoening, maar in individuele gevallen moet worden overwogen de dosis aan te passen.

Convulsies
Daraprim moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij toxoplasmosebehandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies; het gebruik van hoge oplaaddoseringen moet bij deze patiënten vermeden worden (zie rubriek 4.8).

Kristalurie
In verband met de gecombineerde behandeling met een sulfonamide moet voor voldoende vloeistofinname gezorgd worden, om kristalurie te vermijden.

Lactose
Daraprim bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Folaatantagonisten en geneesmiddelen die geassocieerd worden met myelosuppressie
Pyrimethamine kan door haar werkingsmechanisme het folaatrmetabolisme verder onderdrukken bij patiënten die behandeld worden met andere folaatantagonisten of met geneesmiddelen die geassocieerd worden met myelosuppressie, inclusief cotrimoxazole, trimethoprim/sulfonamide-combinatie, proguanil, zidovudine of cytostatica (bijv. methotrexaat). Gevallen van fatale beenmergaplasie zijn in verband gebracht met de toediening van daunorubicine, cytarabine en pyrimethamine, bij patiënten die leden aan acute myeloïde leukemie.
Er zijn aanwijzingen dat, bij gelijktijdig gebruik van een trimethoprim/sulfonamidecombinatie en pyrimethamine, megaloblastische anemie kan optreden.

Methotrexaat
Bij gelijktijdig gebruik van methotrexaat en pyrimethamine bij kinderen met leukemie van het centrale zenuwstelsel werden convulsies gezien.

Andere anti-malaria geneesmiddelen
Incidenteel zijn insulten gemeld bij gelijktijdig gebruik van pyrimethamine en andere anti-malaria geneesmiddelen.

Lorazepam
Gelijktijdig gebruik van lorazepam en pyrimethamine kan aanleiding geven tot hepatotoxiciteit.

Antacida en kaolien
Er zijn *in vitro* data die wijzen op een verlaagde absorptie van pyrimethamine door antacida en het anti-diarreemiddel kaolien.

Eiwitgebonden farmaca

De hoge mate van eiwitbinding van pyrimethamine kan de eiwitbinding van andere farmaca vervangen, waardoor verhoogde concentraties van niet-gebonden geneesmiddel ontstaan. Dit is vooral van klinisch belang voor geneesmiddelen die zowel een hoge eiwitbinding hebben als een kleine therapeutische breedteindex.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende adequate gegevens over het gebruik van pyrimethamine tijdens zwangerschap bij de mens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierstudies met pyrimethamine zijn teratogene effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). Naar men aanneemt treedt slechts in een heel klein percentage transmissie plaats van Toxoplasma van moeder naar foetus gedurende de eerste zes weken en gedurende de vroege placentatie. Pyrimethamine mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.
Gezien het theoretische risico van foetale misvormingen, dient het gebruik van pyrimethamine te worden vermeden, tenzij het gebruik noodzakelijk is. De risico's geassocieerd met de toediening van pyrimethamine moeten hierbij afgewogen worden tegen de risico's op abortus of een foetale misvorming veroorzaakt door de infectie.

Indien een zwangere vrouw pyrimethamine gebruikt, moet folinezuursupplement worden gegeven.

Behandeling van toxoplasmose met pyrimethamine na het eerste trimester van de zwangerschap wordt alleen aangewezen geacht bij:

1. vrouwen met serologische tests die gedurende de zwangerschap positief worden (seroconversie)
2. vrouwen met een significante en substantiële stijging van antilichaamtiters tegen Toxoplasma tijdens de zwangerschap

Voor behandeling van toxoplasmose dient pyrimethamine gecombineerd te worden met een sulfonamide die doordringt tot in de hersenen.

Borstvoeding

Aangezien pyrimethamine overgaat in de moedermelk moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed op het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van machines. Sommige patiënten kunnen duizeligheid of convulsies ervaren en daarom wordt tot voorzichtigheid gemaand (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Pyrimethamine wordt gewoonlijk gelijktijdig met sulfonamiden toegediend. De gerapporteerde bijwerkingen zijn veelal tijdens een gecombineerde behandeling opgetreden. Raadpleeg voor de specifieke bijwerkingen van sulfonamide rubriek 4.8 van de bijbehorende Samenvatting van de productkenmerken.

Bijwerkingen staan hieronder vermeld volgens de MedRA systeem/orgaanclassificatie en per frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, <1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), niet bekend (kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie	leukopenie trombocytopenie		pancytopenie
zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid		convulsies[1]
ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				pneumonie met cellulaire en eosinofiele pulmonaire infiltratie[2]
maagdarmstelselaandoeningen	braken diarree misselijkheid			koliek buccale ulceratie
huid- en onderhuidaandoeningen	rash		abnormale huid-pigmentatie	dermatitis
algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			koorts	

[1] Convulsies zijn met name gerapporteerd bij patiënten behandeld voor toxoplasmose (zie rubrieken 4.4 en 4.7).
[2] Waargenomen na eenweekse toediening van pyrimethamine met sulfadoxine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
In gevallen van ernstige acute overdosering kunnen braken, convulsies, ataxie, bevingen en respiratoire depressies en circulatoire collaps voorkomen.
Chronische overdosering kan leiden tot slapeloosheid en tot beenmergdepressie (megaloblastische anemie, leukopenie en thrombocytopenie) door foliumzuurtekort.

Behandeling
De gebruikelijke ondersteunende behandeling, waaronder het vrij houden van luchtwegen en behandeling van convulsies, moet worden gegeven. Om een optimale diurese te garanderen moet voldoende vloeistof worden toegediend.

Om een mogelijk folaattekort tegen te gaan, moet calciumfolinaat te worden gegeven totdat de symptomen van toxiciteit zijn verdwenen.

Het kan zeven tot tien dagen duren voordat de tekenen van leukopenie volledig tot uiting komen; derhalve moet de toediening van calciumfolinaat worden voortgezet gedurende de risicoperiode.
De verdere behandeling moet de klinische indicatie volgen of plaatsvinden zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimalariamiddelen, diaminopyrimidines, ATC-code: P01BD01.

Werkingsmechanisme
Pyrimethamine is een dihydrofoliumzuurreductaseremmer, waarvan de affiniteit voor het protozoale enzym veel groter is dan voor het menselijke enzym.

In de combinatie van pyrimethamine met een sulfonamide treedt synergisme op in de remming van de aanmaak van dihydrofoliumzuur uit para–aminobenzoëzuur. Dit leidt tot een blokkade in het foliumzuurmetabolisme van *Plasmodium falciparum* en *Toxoplasma gondii* die, in tegenstelling tot de mens, niet in staat zijn reeds gevormd foliumzuur te gebruiken.

Resistentie
Resistentie bij *Plasmodium falciparum* komt voor in veel endemische gebieden in Zuidoost Azië, Afrika, de Pacific en Zuid-Amerika. Resistentie wordt veroorzaakt door verschillende mutaties in het dihydrofoliumzuurreductasegen waardoor het gevormde enzym niet meer efficiënt door pyrimethamine geremd wordt in deze stammen. Mutaties in het dihydrofoliumzuurreductasegen van *Toxoplasma gondii* kunnen geassocieerd zijn met het falen van langetermijntherapie voor toxoplasmose. Kruisresistentie is mogelijk met het gebruik van trimethoprim, dat gebruikt wordt als profylaxe tegen hiv-gerelateerde infecties.

Het voorkomen van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren. Plaatselijke informatie betreffende resistentie is wenselijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Pyrimethamine wordt bijna geheel geabsorbeerd uit het maagdarmstelsel. Binnen 2 tot 4 uur na orale toediening van een dosis worden maximale plasmaspiegels bereikt, die sterk variëren tussen verschillende individuen; de concentraties lopen uiteen van 260 tot 1411 nanogram/ml na een dagelijkse orale dosis van 25 mg.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van pyrimethamine is 80 tot 90%.
Pyrimethamine is voornamelijk geconcentreerd in de nieren, longen, lever en gal. Bij AIDS-patiënten die dagelijkse doses pyrimethamine krijgen komen concentraties in de cerebrospinale vloeistof voor van ongeveer een vijfde van die in het serum.
Pyrimethamine passeert de placenta. Het gaat over in de moedermelk.

Metabolisme
Pyrimethamine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie
De gemiddelde halfwaardetijd is 85 uur. Pyrimethamine wordt langzaam uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteitsonderzoek suggereert dat pyrimethamine chromosomale beschadigingen kan induceren *in vitro* en *in vivo*. In beperkt niet-klinisch onderzoek zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit gevonden.
Pyrimethamine is een potente teratogene stof in meerdere species. Bij de meest gevoelige species zijn teratogene effecten gezien bij doses van 2,5 keer boven de humane therapeutische dosering. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, geoxideerd zetmeel, magnesiumstearaat, natriumdocusaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 30 tabletten in een moeilijk door kinderen te openen PVC/PVdC blisterverpakking met aluminium/papier folie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 00254

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 16 april 2020