

Renseignements thérapeutiques

Pr **DARAPRIM[®] EN COMPRIMÉS**

Pyriméthamine, USP

Antipaludéen

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de rédaction :
26 juillet 2001

Date de révision :
7 mars 2002

N° de contrôle :
072613

© *GlaxoSmithKline Inc.*

® *DARAPRIM est une marque déposée, GlaxoSmithKline Inc.*

Renseignements thérapeutiques

Pr **DARAPRIM**[®]

Pyriméthamine, USP

Antipaludéen

Pharmacologie clinique

La pyriméthamine est un agent antiparasitaire de type diaminopyrimidine. C'est un antagoniste de l'acide folique et son action thérapeutique repose sur les différents besoins de l'hôte et du parasite en précurseurs d'acide nucléique nécessaires à la croissance. La pyriméthamine, qui inhibe de façon compétitive l'enzyme appelée dihydrofolate réductase, a une affinité beaucoup plus marquée pour l'enzyme protozoaire que pour l'enzyme humaine. Elle est d'une grande sélectivité contre les plasmodies et *Toxoplasma gondii*. La pyriméthamine ne détruit pas les gamétocytes, mais arrête la sporogonie chez les moustiques.

La pyriméthamine est rapidement absorbée à partir des voies gastro-intestinales après son administration. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale est de deux à quatre heures chez des volontaires en santé. Les concentrations plasmatiques maximales varient considérablement d'un sujet à l'autre, allant de 260 à 1 411 ng/mL après la prise de doses quotidiennes de 25 mg. Les concentrations plasmatiques de pyriméthamine chez les patients atteints du sida peuvent varier d'un facteur de quatre après la prise de la même dose orale.

La pyriméthamine a un volume de distribution d'environ 2,0 L/kg. Une portion d'environ 87 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques. La pyriméthamine pénètre le liquide céphalorachidien, atteignant des concentrations d'environ un cinquième des concentrations sanguines notées chez les patients atteints du sida recevant des doses quotidiennes.

La pyriméthamine est principalement métabolisée par le foie. La demi-vie d'élimination moyenne est de 85 heures (de 35 à 175 heures). La clairance corporelle totale se situe entre 20 et 28 mL/h/kg. La pyriméthamine est éliminée lentement dans l'urine. Par suite de l'administration d'une dose unique de 50 mg, une fraction de 23 % seulement a été excrétée dans l'urine sur une période de une semaine, alors qu'une fraction de 16 à 32 % d'une dose de 100 mg a été excrétée sur une période de 40 jours.

Indications et usage clinique

Traitement des crises aiguës de paludisme : Les schizonticides à action rapide (p. ex. la chloroquine ou la quinine) sont indiqués de préférence pour le traitement des crises aiguës. Toutefois, l'administration simultanée de DARAPRIM[®] (pyriméthamine) amorcera la prévention de la transmission de la maladie et le traitement suppressif.

Traitement de la toxoplasmose : DARAPRIM[®] est également indiqué pour le traitement de la toxoplasmose. Dans ce cas, un sulfamide doit être administré concurremment, car une synergie découle de cette association.

Contre-indications

DARAPRIM[®] est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pyriméthamine ou à l'un des ingrédients de la préparation.

Précautions

Généralités

L'administration concomitante d'un supplément de folates est nécessaire dans le cadre du traitement de la toxoplasmose. En effet, dans ce cas, on doit administrer un supplément de folates à tous les patients qui prennent DARAPRIM[®] afin de réduire le risque d'aplasie médullaire. Dans la mesure du possible, on recommande l'administration d'acide folinique, sinon d'acide folique. On doit procéder à des numérations globulaires toutes les semaines et n'arrêter que deux semaines après la fin du traitement. En présence de signes de carence en folates, il faut cesser le traitement et administrer des doses élevées d'acide folinique.

DARAPRIM[®] peut exacerber la carence en folates chez les patients qui y sont prédisposés en raison d'une maladie ou de malnutrition. Par conséquent, il faut prescrire un supplément d'acide folinique à ces patients. Chez les personnes atteintes d'anémie mégaloblastique attribuable à une carence en folates, on doit évaluer soigneusement les risques liés à l'emploi de DARAPRIM[®] par rapport aux avantages éventuels.

La prudence s'impose lorsqu'on administre DARAPRIM[®] à des patients ayant des antécédents de crises épileptiques. Il faut éviter de leur prescrire des doses d'attaque élevées (voir les sections Effets indésirables et Posologie et administration).

Lorsqu'un sulfamide est administré en association avec DARAPRIM[®], on doit assurer un apport liquidien adéquat en vue de réduire au minimum le risque de cristallurie.

Étant donné que la pyriméthamine est administrée concurremment avec un

sulfamide pour les affections indiquées, les précautions générales applicables aux sulfamides doivent être observées.

La dose de pyriméthamine de mise pour le traitement de la toxoplasmose est de 10 à 20 fois supérieure à la dose antipaludéenne recommandée et approche le niveau toxique. Si des signes de carence en acide folique apparaissent (voir la section Effets indésirables), il faut réduire la dose ou arrêter l'administration du médicament selon la réponse du patient. On peut administrer de l'acide folinique par voie orale, i.v. ou i.m. à raison de 5 à 15 mg par jour pendant 3 jours, ou aux doses nécessaires pour permettre aux numérations plaquettaire et leucocytaire trop basses de revenir à des niveaux normaux.

Il faut aviser les patients de garder la pyriméthamine hors de la portée des enfants puisqu'une ingestion accidentelle de ce médicament s'est déjà révélée mortelle.

Grossesse

La pyriméthamine en association avec un sulfamide a été utilisée pendant de nombreuses années dans le traitement du paludisme et de la toxoplasmose durant la grossesse. Ces deux infections exposent le fœtus à un risque élevé. La pyriméthamine traverse le placenta et, bien qu'en théorie tous les inhibiteurs des folates puissent entraîner un risque d'anomalies fœtales s'ils sont administrés durant la grossesse, aucune étude ne montre avec certitude que cet agent est associé à des effets tératogènes chez les êtres humains. Néanmoins, on doit administrer la pyriméthamine avec prudence.

On doit prescrire un supplément d'acide folique aux femmes enceintes qui prennent DARAPRIM®.

Paludisme

Aux doses recommandées, DARAPRIM® n'est pas contre-indiqué durant la grossesse.

Toxoplasmose

Lorsque la pyriméthamine est destinée au traitement de la toxoplasmose, il faut évaluer les risques associés à son administration par rapport aux possibilités d'avortement ou de malformations fœtales liées à l'infection.

Le traitement durant la grossesse est indiqué en présence d'une infection placentaire ou fœtale diagnostiquée ou lorsque la mère est exposée à un risque de séquelles graves. Toutefois, vu le risque théorique d'anomalies fœtales associé à l'emploi de DARAPRIM® au début de la grossesse, son administration en traitement d'association doit être limitée au deuxième et au troisième trimestres. On recommande donc de recourir à un traitement de rechange pendant les stades initiaux de la grossesse.

La pyriméthamine, à l'exemple des autres antagonistes de l'acide folique, peut, lorsqu'elle est administrée à des doses élevées, provoquer des effets tératogènes chez les animaux de laboratoire.

Chez les patients recevant des doses élevées, comme pour le traitement de la toxoplasmose, on doit procéder à des numérations globulaires toutes les semaines. Chez les patients souffrant de troubles convulsifs, on recommande une plus faible dose « de départ » (toxoplasmose) afin d'éviter que la pyriméthamine puisse causer une toxicité au niveau du système nerveux.

Allaitement

La pyriméthamine est excrétée dans le lait maternel humain. On estime que sur une période de neuf jours, un nourrisson de poids moyen recevrait environ 45 % de la dose ingérée par la mère. Étant donné les doses élevées de pyriméthamine et les sulfamides concomitants requis dans le traitement de la toxoplasmose, on doit éviter l'allaitement pendant toute la durée du traitement.

Patients souffrant de maladies particulières

La pyriméthamine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles hépatiques ou rénaux.

Atteinte rénale

Les reins ne constituent pas la principale voie d'élimination de la pyriméthamine, par conséquent, l'excrétion n'est pas considérablement modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, il n'existe pas de nombreuses données sur l'emploi de DARAPRIM[®] chez les patients présentant une atteinte rénale. Comme DARAPRIM[®] est administré conjointement avec un sulfamide, il faut veiller à éviter l'accumulation du sulfamide chez ces patients.

Atteinte hépatique

La pyriméthamine est principalement métabolisée par le foie. Les données sur l'administration de la pyriméthamine chez des patients atteints d'hépatopathie sont limitées. DARAPRIM[®] a été administré avec succès en association avec des sulfamides pour traiter la toxoplasmosse chez un patient atteint d'hépatopathie légère. On a également utilisé DARAPRIM[®] avec succès pour traiter le paludisme chez deux patients qui présentaient également une infection concomitante par le virus de l'hépatite. Il n'y a pas de recommandations générales quant à la réduction de la dose chez les patients présentant une atteinte hépatique, mais on devrait envisager d'ajuster la posologie chez chaque patient.

La pyriméthamine peut exacerber la carence en folates attribuable à une maladie congénitale ou à une malnutrition.

Interactions médicamenteuses

La grande capacité de liaison protéinique de la pyriméthamine peut empêcher d'autres composés (p. ex. la quinine ou la warfarine) de se fixer aux protéines, ce qui pourrait influencer sur l'efficacité ou la toxicité du médicament concomitant selon la quantité non liée de celui-ci.

L'administration concomitante de lorazépam et de pyriméthamine peut provoquer une hépatotoxicité.

En raison de son mode d'action, la pyriméthamine peut inhiber davantage le métabolisme des folates chez les patients prenant d'autres inhibiteurs des folates ou des agents exerçant des effets myélosuppresseifs, notamment le co-trimoxazole, le triméthoprime, le proguanil, la zidovudine ou des agents cytostatiques (p. ex. le méthotrexate). Des cas d'aplasie médullaire d'issue fatale ont été associés à l'administration de daunorubicine, d'arabinoside cytosine et de pyriméthamine à des patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë. On a signalé certains cas d'anémie mégaloblastique chez des patients qui avaient pris de la pyriméthamine à titre prophylactique, à des doses supérieures à 25 mg par semaine, en concomitance avec une association de triméthoprime-sulfamide.

On a noté des convulsions chez des enfants atteints de leucémie du système nerveux central, auxquels on avait administré simultanément du méthotrexate et de la pyriméthamine. De plus, on a signalé à l'occasion des convulsions chez des patients à qui on avait administré de la pyriméthamine en association avec d'autres antipaludéens.

Les données *in vitro* semblent indiquer que les sels antiacides et le kaolin, un antidiarrhéique, réduisent l'absorption de la pyriméthamine.

Effets indésirables

Puisque l'administration d'un sulfamide en même temps que la pyriméthamine est de mise pour les indications mentionnées, il faut consulter les renseignements thérapeutiques relatifs au sulfamide en question pour connaître les effets indésirables associés à ce médicament.

Les nausées, les coliques, les vomissements et la diarrhée surviennent souvent au début du traitement de la toxoplasmose et on les a observés occasionnellement lors du traitement du paludisme.

La dose de 75 mg utilisée dans le traitement du paludisme a entraîné des arythmies cardiaques et de l'hématurie, effets qui pourraient être associés dans une certaine mesure à la nature de l'infection.

On a signalé des cas d'insomnie lorsque la pyriméthamine était administrée à des doses hebdomadaires supérieures à celles recommandées.

On a fait de rares rapports de pneumonie avec infiltration pulmonaire de cellules et d'éosinophiles lorsque la pyriméthamine était administrée une fois par semaine en association avec de la sulfadoxine.

On a montré que les doses thérapeutiques quotidiennes de DARAPRIM® entravent l'hématopoïèse chez environ 25 à 50 % des patients.

L'administration concomitante d'acide folinique permet de réduire les probabilités de leucopénie, d'anémie et de thrombopénie.

On a fait état de très rares cas de pancytopénie répondant au traitement par des folates chez des patients présentant probablement une carence préexistante en folates. L'absence de traitement par des folates a entraîné des décès.

Parmi les effets indésirables moins fréquents, citons les céphalées, les vertiges, la sécheresse de la bouche et de la gorge, la fièvre, les malaises, la dépression, les éruptions cutanées et d'autres affections cutanées, y compris la dermatite et la pigmentation anormale de la peau.

On a fait mention de cas isolés d'hyperphénylalaninémie chez des nouveau-nés traités contre la toxoplasmose congénitale.

On a observé des aphtes buccaux lors du traitement par DARAPRIM®. On a également signalé des cas de collapsus cardiovasculaire, mais uniquement chez des patients ayant reçu des doses plus élevées que celles recommandées.

On a rapporté la précipitation de l'épilepsie tonico-clonique chez un patient prédisposé à l'épilepsie, mais on n'en a pas défini la pertinence clinique.

Surdosage : symptômes et traitement

Symptômes

Le surdosage grave et aigu déclenche des vomissements et des convulsions. Il peut également provoquer de l'ataxie, des tremblements et une dépression respiratoire.

La prise de doses excessives pendant une période prolongée peut se traduire par une aplasie médullaire (p. ex. anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombopénie) résultant d'une carence en acide folique.

Parmi les autres symptômes signalés, mentionnons la cyanose et la tachycardie.

Traitement

Le traitement de soutien courant comprenant le maintien des voies respiratoires libres et la maîtrise des convulsions doit être instauré.

Des quantités adéquates de liquides doivent être administrées pour assurer une diurèse maximale.

Le lavage gastrique peut s'avérer utile seulement s'il est amorcé dans les deux heures suivant l'ingestion, car la pyriméthamine est rapidement absorbée par l'organisme.

On doit pouvoir effectuer des transfusions de sang frais pour parer à la dyscrasie.

Pour contrer la carence possible en folates, on doit administrer quotidiennement de 9 à 15 mg d'acide folinique jusqu'à ce que les signes de toxicité aient disparu. Avant que les effets indésirables associés à la leucopénie ne se manifestent, il faut parfois de 7 à 10 jours; par conséquent, on doit poursuivre l'administration de l'acide folinique pendant la période de risque.

Posologie et administration

Traitement du paludisme aigu

L'emploi de la pyriméthamine devrait être réservé dans les régions où n'existent que des plasmodies sensibles. Ce médicament n'est pas recommandé en monothérapie des crises aiguës de paludisme chez les personnes non immunisées. Les schizonticides à action rapide (la chloroquine ou la quinine) sont indiqués dans le traitement des crises aiguës. Cependant, l'administration concomitante de pyriméthamine à raison de 25 mg par jour pendant deux jours amorcera la prévention de la transmission et le traitement suppressif.

Si l'on doit employer la pyriméthamine seule, chez les personnes immunisées seulement en partie, la dose recommandée chez les adultes pour traiter une crise aiguë est de 50 mg par jour pendant deux jours; chez les enfants de 4 à 10 ans, on peut administrer 25 mg par jour pendant deux jours.

La pyriméthamine doit être administrée concurremment avec du sulfalène, de la sulfadoxine ou un autre sulfamide à longue durée d'action.

Adultes et enfants de plus de 14 ans

En dose unique, de 50 à 75 mg de pyriméthamine avec 1 à 1,5 g de sulfalène ou de sulfadoxine.

Enfants de 9 à 14 ans

En dose unique, 50 mg de pyriméthamine avec 1g de sulfalène ou de sulfadoxine.

Enfants de 4 à 8 ans

En dose unique, 25 mg de pyriméthamine avec 500 mg de sulfalène ou de sulfadoxine.

Enfants de moins de 4 ans

En dose unique, 12,5 mg de pyriméthamine avec 250 mg de sulfalène ou de sulfadoxine.

Traitement de la toxoplasmose

La pyriméthamine doit être administrée conjointement avec de la sulfadiazine ou un autre sulfamide approprié (voir la section Précautions).

Adultes et enfants de plus de 6 ans

Une dose initiale de 50 mg de pyriméthamine, suivie de 25 mg de pyriméthamine par jour avec 150 mg/kg (maximum 4 g) de sulfadiazine par jour en quatre doses fractionnées.

Enfants de 2 à 6 ans

Une dose initiale de 25 mg de pyriméthamine, suivie de 12,5 mg de pyriméthamine par jour avec 150 mg/kg (maximum 2 g) de sulfadiazine par jour en quatre doses fractionnées.

Enfants de 10 mois à 2 ans

Une dose de 12,5 mg de pyriméthamine par jour avec 150 mg/kg (maximum 1,5 g) de sulfadiazine par jour en quatre doses fractionnées.

Nourrissons de 3 à 9 mois

Une dose de 6,25 mg de pyriméthamine par jour avec 100 mg/kg (maximum 1 g) de sulfadiazine par jour en quatre doses fractionnées.

Nourrissons de moins de 3 mois

Une dose de 6,25 mg de pyriméthamine tous les deux jours avec 100 mg/kg (maximum 750 mg) de sulfadiazine en quatre doses fractionnées, tous les deux jours.

On doit s'apprécier les risques associés à l'administration de la sulfadiazine ou d'autres sulfamides chez les nouveau-nés par rapport à leurs avantages thérapeutiques.

Le traitement doit être poursuivi pendant trois à six semaines. Si un traitement additionnel est indiqué, une période de deux semaines doit s'écouler entre les traitements.

Renseignements pharmaceutiques

Composition

Chaque comprimé DARAPRIM[®] (pyriméthamine) blanc et biconvexe, portant le code DARAPRIM A3A sur la même face que la rainure, contient 25 mg de pyriméthamine USP.

Il contient également de l'amidon de maïs, du lactose et de la fécule de pomme de terre.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver au sec à une température de 15 à 30 °C.

Présentation

DARAPRIM[®] est offert en flacons de 50 comprimés.