

## **1. Nome do medicamento**

Sulfadoxine and Pyrimethamine Tablets USP 525 mg

## **2. Composição qualitativa e quantitativa**

Pirimetamina + Sulfadoxina 525 mg

Excipientes: Ver secção 6.1

## **3. Forma farmacêutica**

Comprimidos

Comprimidos não revestidos brancos, circulares, planos, com bordas biseladas, com linha de quebra de um lado e lisos do outro lado.

## **4. Informações clínicas**

### **4.1 Indicações Terapêuticas**

Pirimetamina + Sulfadoxina é indicado para o tratamento da malária por *P. falciparum*, quando a infecção ocorre em área de resistência à cloroquina.

### **Profilaxia da malária**

Pirimetamina + Sulfadoxina é indicado para viajantes que se destinam a áreas onde a malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina é endêmica.

Sempre que se desejar fazer profilaxia da malária, deve ser considerada a situação da doença, a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais e, em particular, a tendência à resistência na área para a qual se destina o viajante. Até o momento, não existe nenhum agente antimalárico que proteja totalmente o paciente contra a malária, mas a administração consciente de medicamentos profiláticos pode, habitualmente, prevenir uma evolução da doença.

## Outras

Pirimetamina + Sulfadoxina é também eficaz em infecções causadas por *Toxoplasma gondii* e na profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii*

### 4.2 Posologia e modo de administração

O comprimido de Pirimetamina + Sulfadoxina deve ser administrado por via oral junto com 1 copo com água.

Os comprimidos de Pirimetamina + Sulfadoxina não devem ser mastigados.

Tratamento curativo da malária com dose única

Idade	Comprimido
Adultos	3 comprimidos
Crianças com 5 - 10 kg	1/2 comprimido
Crianças com 11 - 20 kg	1 comprimido
Crianças com 21 - 30 kg	1 e 1/2 comprimidos
Crianças com 31 - 45 kg	2 comprimidos

### Profilaxia ou tratamento supressivo da malária

As doses indicadas no quadro a seguir devem ser administradas como dose única.

Idade	Pessoas semi-imunes (de 4 em 4 semanas)	Pessoas não-imunes (1 vez por semana)
Adultos (de acordo com o peso)	2 – 3 comprimido	1 comprimido
Doses mais altas para pessoas com mais de 60 kg	de 4 em 4 semanas	de 2 em 2 semanas
Crianças com 5 -10 kg	1/2 comprimido	1/2 comprimido
Crianças com 11 - 29 kg	1 comprimido	1 comprimido
Crianças com 30 - 45 kg	2 comprimidos	1 e 1/2 comprimidos

Para profilaxia da malária, a primeira dose de Pirimetamina + Sulfadoxina deve ser administrada 1 semana antes da viagem para a área endêmica; a administração deve

ser continuada conforme o esquema posológico mencionado, durante o período de permanência na área e nas 6 primeiras semanas após o retorno.

Para conseguir resposta terapêutica mais rápida e evitar recaídas, recomenda-se administrar quinina concomitantemente, na posologia usual durante 3 a 7 dias, por via oral ou, em casos graves, por infusão venosa.

#### *Duração da profilaxia ou do tratamento supressivo*

Como não existe, até o momento, nenhuma experiência de administração durante período acima de 2 anos, não se recomenda o uso por tempo prolongado.

### **Tratamento de toxoplasmose**

#### *Adultos*

2 comprimidos uma vez por semana durante 6 a 8 semanas (quando existe comprometimento do SNC, associar espiramicina na dose de 3 g por dia durante 3 a 4 semanas).

A experiência em crianças é limitada para esta indicação.

#### *Profilaxia de infecção por *Pneumocystis carinii**

*Crianças:* 40 mg/kg (tomando-se como base a sulfadoxina) a cada 2 semanas.

#### *Dosagem proposta para adultos*

1 a 2 comprimidos por semana.

### **4.3 Contra-indicações**

Pirimetamina + Sulfadoxina está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a sulfonamidas ou a qualquer componente presente na formulação.

A ocorrência de reacções cutâneas exige a suspensão imediata do medicamento e a consulta a um médico.

O uso profilático (prolongado) de Pirimetamina + Sulfadoxina está contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave, acentuado dano do parênquima hepático ou discrasia sanguínea.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 meses de idade.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de uso**

Deve-se evitar exposição excessiva ao sol, durante o uso de Pirimetamina + Sulfadoxina.

Quando Pirimetamina + Sulfadoxina é administrado por mais de 3 meses, deve-se fazer hemograma regularmente.

Durante a administração prolongada de altas doses de Pirimetamina + Sulfadoxina, como no tratamento da toxoplasmose, pode-se prevenir a deficiência de ácido fólico pela administração de ácido folínico.

Os pacientes devem ser advertidos de que dor de garganta, febre, tosse, dispnéia ou púrpura podem ser os primeiros sinais de efeitos colaterais graves. Especialmente, o uso de Pirimetamina + Sulfadoxina deve ser imediatamente interrompido aos primeiros sinais de erupções na pele, diminuição significativa das células do sangue ou uma superinfecção bacteriana ou fúngica.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Pirimetamina + Sulfadoxina pode ser associado à quinina e à mefloquina, assim como a antibióticos.

Pirimetamina + Sulfadoxina não possui efeito hipoglicêmico e não influencia a acção dos medicamentos antidiabéticos.

Deve-se evitar a administração concomitante de Pirimetamina + Sulfadoxina e ou trimetoprim-sulfonamida, pois pode prejudicar ainda mais o metabolismo do ácido fólico e, em consequência, originar reacções adversas hematológicas.

Quando a cloroquina é associada ao Pirimetamina + Sulfadoxina pode ser observado um aumento na incidência e na gravidade das reações adversas, quando comparado ao uso do Pirimetamina + Sulfadoxina isoladamente.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos adequados ou bem controlados disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Pirimetamina + Sulfadoxina se mostrou teratogênico em ratos quando administrado em doses semanais de aproximadamente 12 vezes a dose profilática semanal em humanos. Estudos teratogênicos com pirimetamina mais sulfadoxina (1:20) em ratos mostraram que a dose teratogênica oral mínima é de aproximadamente 0,9 mg/kg de pirimetamina mais 18 mg/kg de sulfadoxina. Em coelhos, os efeitos teratogênicos foram notados com doses orais tão altas quanto 20 mg/kg de pirimetamina mais 400 mg/kg de sulfadoxina.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Entretanto, por causa do efeito teratogênico mostrado em animais e porque a pirimetamina mais sulfadoxina podem interferir no metabolismo do ácido fólico, a terapia com Pirimetamina + Sulfadoxina somente deve ser usada durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

As mulheres grávidas devem ser alertadas para o risco de contrair a malária e aconselhadas a não fazer viagens desnecessárias para as zonas endêmicas.

Mulheres em idade fértil que estão viajando para áreas onde a malária é endêmica devem ser alertadas a não ficarem grávidas, e devem ser aconselhadas a praticar a contracepção durante a profilaxia com Pirimetamina + Sulfadoxina e durante os três meses após a última dose.

Mulheres grávidas a termo ou mulheres que estão amamentando não devem usar Pirimetamina + Sulfadoxina ou devem evitar a amamentação, pois tanto a pirimetamina quanto a sulfadoxina são secretadas no leite materno.

Até o momento, não há informações de que sulfadoxina ou pirimetamina possam causar *doping*.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Devido aos possíveis efeitos colaterais do medicamento como enjoos, vômitos ou tonturas, recomenda-se cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **Pacientes idosos**

Estudos clínicos com Pirimetamina + Sulfadoxina não incluíram um número suficiente de indivíduos acima de 65 anos para determinar se eles respondem de forma diferente dos jovens. Relatos de experiências clínicas não apontam para diferença nas respostas terapêuticas entre jovens e idosos. No entanto, a escolha de doses em pacientes idosos deve ser cautelosa (iniciando-se com a menor dose terapêutica), uma vez que estes pacientes apresentam, mais freqüentemente, redução da função hepática, renal e cardíaca, além de doenças e outras medicações concomitantes. Pirimetamina + Sulfadoxina, por ser um medicamento excretado predominantemente por via renal, apresenta maior risco de intoxicação em idosos com insuficiência renal. Recomenda-se nesses casos atenção na indicação da dose, bem como monitorização da função renal.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Reacção incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

*Reações cutâneas e de anexos:*

Erupção cutânea, prurido, urticária, fotossensibilidade e queda de cabelo.

*Outras reacções:*

Cefaléia, febre e polineurite, tontura.

Reacção rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

*Reacções cutâneas:*

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell.

*Reacções gastrointestinais:* Vômito, diarreia e estomatite.

*Reacções hematológicas:*

Leucopenia (usualmente assintomática), trombocitopenia e anemia megaloblástica.

*Outras:*

Infiltração pulmonar semelhante à alveolite eosinofílica ou alérgica.

Reacção muito rara (< 1/10.000)

*Reacções hematológicas:*

Agranulocitose e púrpura.

*Reacções hepáticas:*

Hepatite, aumento transitório de enzimas hepáticas.

*Outras:*

Doença do soro e pericardite alérgica.

Outras reacções que podem ocorrer sem frequência estabelecida

*Reacções gastrointestinais:*

Sensação de plenitude e náuseas.

*Outras reacções:*

Fadiga.

#### **4.9 Sobredosagem do Pirimetamina + Sulfadoxina**

Não tome mais do que a dose prescrita. Tomar mais medicação não irá melhorar os seus sintomas, isso pode causar intoxicação ou efeitos colaterais graves. Se suspeitar que você ou qualquer outra pessoa pode estar tendo uma sobredosagem do Pirimetamina + Sulfadoxina, por favor vá para ao pronto socorro mais próximo de um hospital ou casa de repouso. Traga a caixa do remédio, recipiente ou o rótulo com você para ajudar os médicos com as informações necessárias.

Não dê os seus medicamentos com outras pessoas, mesmo que você saiba que eles têm a mesma condição ou pareça que eles podem ter condições semelhantes. Isso pode levar a sobredosagem.

Por favor, consulte seu médico ou farmacêutico ou a embalagem do produto para obter mais informações

### **5. Propriedades farmacológicas**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Pirimetamina + Sulfadoxina actua sobre os agentes causadores da malária, graças à potencialização recíproca de seus dois componentes.

Devido à esta marcante acção sinérgica, as formas eritrocíticas assexuadas dos parasitas da malária (trofozoítos e esquizontes) são eliminadas com uma única dose. Este efeito é possível graças ao bloqueio de duas enzimas envolvidas na biossíntese do ácido folínico dos parasitas.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

##### *Absorção*

Após administração de 1 comprimido, níveis plasmáticos máximos de pirimetamina (0,21 mg/L) e sulfadoxina (63,2 mg/L) são alcançados em cerca de 4 horas (médias obtidas em 14 voluntários).

### *Distribuição*

O volume de distribuição da sulfadoxina e da pirimetamina é de 0,14 L/kg e 2,3 L/kg, respectivamente. Em pacientes que administram 1 comprimido por semana (dose recomendada para profilaxia da malária em adultos), espera-se que a concentração plasmática média no steady state (estado de equilíbrio dinâmico) seja de 0,15 mg/L de pirimetamina após, aproximadamente, 4 semanas e de 98 mg/L de sulfadoxina após, aproximadamente, 7 semanas. A ligação às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 90% para pirimetamina e sulfadoxina. Ambas as substâncias atravessam a placenta e passam para o leite materno.

### *Metabolização*

Cerca de 5% da sulfadoxina aparece no sangue na forma de metabólito acetilado e, cerca de 2-3%, como glucuronida. A pirimetamina é transformada em diversos metabólitos.

### *Eliminação*

Uma meia-vida de eliminação relativamente longa é característica de ambos os componentes. Os valores médios são 96 horas para pirimetamina e 184 horas para sulfadoxina. Ambas as substâncias são eliminadas principalmente pelos rins.

Em pacientes com insuficiência renal, deve-se contar com a eliminação retardada dos princípios ativos de Pirimetamina + Sulfadoxina.

## **5.3 Dados de segurança préseguraça**

Pirimetamina + Sulfadoxina é eficaz contra todos os plasmódios patogênicos humanos (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) e também contra cepas resistentes a agentes antimaláricos, como a cloroquina e outras 4-aminoquinoleínas ou à pirimetamina.

Entretanto, em certas áreas endêmicas, particularmente na América do Sul e Sudeste da Ásia podem ser encontradas cepas de *Plasmodium falciparum* que desenvolveram resistência ao Pirimetamina + Sulfadoxina.

## **Estudos de eficácia no tratamento da Malária aguda**

### *Em pacientes adultos*

Utilizando protocolos padrões da OMS para a resposta clínica em áreas de transmissão intensa (Uganda), a combinação pirimetamina + sulfadoxina (PS) foi superior à cloroquina na erradicação do *Plasmodium falciparum*, conforme determinado em 90 pacientes tratados com um ou outro agente. Cloroquina foi administrada na dose de 25 mg/kg, divididos em 10 mg/kg nos dias 0 e 1, seguido por 5 mg/kg no dia 2. Pirimetamina + sulfadoxina foi administrada na dose única de 1,25 mg/kg pirimetamina (25 mg de sulfadoxina /kg).

A resposta clínica e parasitária foi avaliada nos dias 14 e 28. No dia 14, a resposta clínica foi evidente em 89% dos pacientes tratados com a combinação PS, e apenas em 46% no grupo de cloroquina. Os parasitas foram eliminados em 70% dos pacientes do grupo PS e em 28% do grupo de cloroquina. Entre os pacientes com resposta clínica no dia 14, recidiva clínica no dia 28 foi mais frequente no grupo tratado com cloroquina (44%) que no grupo tratado com PS (34%), com parasitemia presente em 55% e 43% respectivamente.

Os pacientes que menos responderam ao tratamento foram as crianças com idade inferior a 5 anos tratadas com cloroquina, com taxas de insucesso clínico 7 vezes maior do que em pacientes com idade similar tratados com PS. O risco de falha do tratamento em pacientes idosos tratados com cloroquina foi aproximadamente 3 vezes superior que de idosos tratados com PS. Não foram detectadas diferenças de resultados relacionadas à idade.

### **Em pacientes pediátricos**

Pirimetamina + sulfadoxina foi uma boa alternativa terapêutica à cloroquina em crianças de Gana com malária *falciparum* não complicada; além disso, foi encontrada alta resistência à cloroquina.

Em estudo randomizado com 142 crianças com idade entre 6 meses e 5 anos comparando cloroquina (n = 72) à sulfadoxina + pirimetamina (n = 70) foi realizada em Gana. Os doentes receberam sulfadoxina + pirimetamina 25 mg/kg (baseado em sulfadoxina) no dia 0 ou cloroquina 10 mg/kg no dia 0 e 1,5 mg/kg no dia 2. Falha no tratamento ocorreu em 21 pacientes tratados com cloroquina e em apenas 1 paciente tratado com a combinação sulfadoxina + pirimetamina. Com base na resposta parasitológica, foi apresentada maior resistência à cloroquina em comparação com sulfadoxina + pirimetamina.

### **Estudos sobre o tratamento de infecções causadas por *Toxoplasma gondii* e profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii***

Infecções por *Toxoplasma gondii* e *Pneumocystis carinii* são frequentes na população em geral em diversos países. Em pacientes transplantados imunocomprometidos e em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), encefalite toxoplásmica (ET) e pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) são, no entanto, as mais comuns entre as infecções oportunistas.

Sem a profilaxia primária, aproximadamente 80% dos indivíduos infectados com o vírus do HIV sofrerão de PCP. A incidência de ET é alta, no entanto, varia de acordo com as diferenças regionais nas infecções por *Toxoplasma gondii*.

Um estudo prospectivo randomizado em 120 pacientes que passaram por transplante de fígado foi conduzido para comparar a eficácia e a segurança de Pirimetamina + Sulfadoxina administrado semanalmente com trimetoprim e sulfametoxazol diário na prevenção de pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Ambas as medicações foram administradas por 6 meses após o transplante. Nenhum dos 60 pacientes utilizando Pirimetamina + Sulfadoxina semanalmente desenvolveu pneumonia por *Pneumocystis carinii*, enquanto 2 (3%) dos 60 pacientes tratados com trimetoprim e sulfametoxazol desenvolveram a doença. Para ambos os tipos de pacientes, o medicamento em estudo foi descontinuado várias semanas antes por causa de eventos adversos.

Os autores concluíram que a administração semanal de Pirimetamina + Sulfadoxina é tão eficaz quanto a administração diária de trimetoprim e sulfametoxazol na profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii* após transplante de fígado.

## **6. Informações farmacêuticas**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cruz Carmelose Sódica BP

Lactose Monohidratada BP

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Lauril Sulfato de Sódio BP

Povidona BP (K-30)

Amido de milho BP (preparação da pasta)

Sílica Coloidal Anidra BP

Amido de Milho BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Estearato de Magnésio BP

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3. Prazo de validade**

36 meses

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

#### **6.5. Natureza e conteúdo de recipiente**

Os comprimidos de Pirimetamina + Sulfadoxina são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisters.

#### **6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

#### **7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado**

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

#### **Fabricado por:**

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

#### **8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado**

NA

#### **9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado**

NA

#### **10. Data da revisão do texto**