

Nº Ref.: MT2132362/23

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 5876/24

GCHC/JSS/shl

Santiago, 19 de febrero de 2024

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Cynthia Valeska Peralta Medina, Responsable Técnico y D. Felipe Javier Ramírez Huerta, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT2132362, de fecha de 27 de noviembre de 2023, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO: PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 27 de noviembre de 2023, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TRELÍBEC FORTE COMPRIMIDOS, registro sanitario Nº F-6942/20; **SEGUNDO:** que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2023112757509018, emitido por Tesorería General de la República con fecha 27 de noviembre de 2023; **TERCERO:** Que la indicación terapéutica y el esquema posológico han sido evaluados y corregidos en función a lo autorizado en los registros similares; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TRELÍBEC FORTE COMPRIMIDOS, registro sanitario Nº F-6942/20, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE ANÓTESE Y COMUNÍQUESE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTE
JEFATURA Q.F. JORGE CHÁVEZ ARRUE PhD

**JEFE(S) SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO



Transcrito Fielmente
Ministro de F.

Rossanna Aliaga San Martín

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

1.-DENOMINACIÓN

Nombre : Trelibec®-Forte Comprimidos
Principio activo : Sulfametoxazol / Trimetoprima
Forma Farmacéutica : Comprimidos

2.-PRESENTACIÓN

Cada comprimido contiene:

Sulfametoxazol 800 mg
Trimetoprima 160 mg



Excipientes c.s.: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

3.-CATEGORÍA

Grupo terapéutico: Bactericida. Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados

Código ATC: J01EE01

4.-INDICACIONES

Tratamiento de infecciones bacterianas causadas por gérmenes sensibles a la asociación demostrado por antibiograma.

Trelibec solo se debe usar cuando, a juicio del médico los beneficios del tratamiento sobrepasen cualquier posible riesgo, se debe tener en cuenta el uso de un solo agente antibacteriano efectivo. la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antibioticos varian con las geografía y el tiempo; siempre se debe tener en cuenta la situación local al seleccionar la terapia antibiótica.

- infecciones de las vías urinarias: Tratamiento de infecciones urinarias agudas que no presentan complicaciones. En los episodios iniciales de las infecciones urinarias que no presentan complicaciones, se recomienda instituir una monoterapia con algún agente antibacteriano eficaz, en vez de un tratamiento de combinación.

Infecciones Respiratorias

- Tratamiento y prevención de la neumonía ocasionada por *Pneumocystisjiroveci* (*P. carinii*) (NPJ).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

- Infecciones del tracto gastrointestinal:

Los médicos deben estar concientes que la terapia de primera línea en el manejo de todos los pacientes con enfermedad diarreica es el mantenimiento de una hidratación adecuada. El tratamiento de la shigellosis con este régimen terapéutico puede ser menos efectivo en algunas partes del mundo debido a enfermedades ocasionadas por microorganismos resistentes.

Otras infecciones bacterianas: existe un número de otras infecciones bacterianas causadas por microorganismos sensibles para las cuales puede ser apropiado el tratamiento con Trelibec; el uso de Trelibec en tales condiciones debe estar sustentado en la experiencia clínica y la información local de estudios realizados in vitro.

- tratamiento de septicemia

- tratamiento de sepsis intra abdominal

- meningitis

- tratamiento de nocardiosis

- profilaxis de la toxoplasmosis.

- Brucelosis (terapia de segunda línea), cuando se usa en combinación con gentamicina orifampicina.

Tratamiento de infecciones urinarias, gastrointestinales, otitis media aguda, infecciones del tracto respiratorio superior producidas por microorganismos susceptibles.

5.-DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El médico debe indicar la posología y el tipo de tratamiento a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

Dosis usual en adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido cada 12 horas.

Dosis usual en niños de 6 a 12 años: ½ comprimido cada 12 horas.

Dosis usual en el tratamiento de:

● **Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*):**

— Adultos: 20 mg/Kg de Trimetoprima / 100 mg/Kg de Sulfametoxazol en 4 dosis iguales cada 6 horas por 14-21 días.

— Niños: 20 mg/Kg de Trimetoprima / 100mg/Kg de Sulfametoxazol en 4 dosis iguales cada 6 horas por 14-21 días.

● **Infecciones del tracto urinario:**

— Adultos: 160 mg de Trimetoprima / 800 mg de Sulfametoxazol (1 comprimido de Trelibec Forte Comprimidos) por 10-14 días.

● **Infecciones del tracto urinario y otitis media:**

— Niños: 8 mg/Kg de Trimetoprima / 40 mg/Kg de Sulfametoxazol repartidos en 2 dosis iguales cada 12 horas con un período de 10 días.

● **Crisis aguda de bronquitis crónica:**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

- ~~Adultos: 160 mg de Trimetoprima / 800 mg de Sulfametoxazol (1 comprimido de Trelibec Forte Comprimidos) cada 12 horas por 14 días.~~
- **Shigellosis:**
- ~~Adultos: 160 mg de Trimetoprima / 800 mg de Sulfametoxazol (1 comprimido de Trelibec Forte Comprimidos) por 5 días.~~
- ~~Niños: 8 mg/Kg de Trimetoprima / 40 mg/Kg de Sulfametoxazol repartidos en 2 dosis iguales cada 12 horas por 5 días.~~

Recomendaciones de dosificación estándar para infecciones agudas

Adultos (mayor de 18 años de edad):

<u>DOSIFICACION ESTANDAR</u>	
<u>Edad</u>	<u>Trelibec Forte comprimidos</u>
<u>Mayores de 18 años de edad</u>	<u>1 comprimido cada 12 horas</u>

La dosis estándar para niños es equivalente a aproximadamente 6 mg de trimetoprim y 30 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por día, administrados en dos dosis igualmente divididas. Los esquemas para niños son de acuerdo a la edad del niño y se proporcionan en las siguientes tablas:

Niños mayores de 12 años (> 12 a <18 años):

<u>DOSIFICACION ESTANDAR</u>	
<u>Edad</u>	<u>relibec Forte comprimidos</u>
<u>Mayor de 12 a menor de 18 años de edad</u>	<u>1 comprimido cada 12 horas</u>

Para infecciones severas en todos los grupos de edad, la dosis puede incrementarse en un 50 %.

El tratamiento debe continuarse hasta que el paciente esté libre de síntomas durante dos días; la mayoría requerirá tratamiento durante al menos 5 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Pacientes ancianos:**Insuficiencia hepática y renal:****Recomendación de dosis:****Adultos (> 18 años) y niños mayores de 12 años (>12 a <18 años):**

<u>Depuración de Creatinina (ml/min)</u>	<u>Dosis Recomendada</u>
<u>> a 30</u>	<u>Dosis estándar</u>
<u>15-30</u>	<u>La mitad de la dosis estándar</u>
<u>Menor de 15</u>	<u>No recomendado.</u>

No hay información disponible para niños de 12 años y menores con insuficiencia renal.

Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede haber cambios en la absorción y biotransformación de trimetoprim y sulfametoxazol.

Las mediciones de las concentraciones plasmáticas de sulfametoxazol a intervalos de dos a tres días se recomiendan en muestras obtenidas 12 horas después de la administración de Trelibec. Si la concentración de sulfametoxazol total supera los 150 µg/ml, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el valor caiga por debajo de 120 µg/ml.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)

20 mg de trimetoprim y 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por día en dos o más dosis divididas. El tratamiento es de dos semanas, pero la terapia oral debe ser sustituida tan pronto como sea apropiado. El estado estable o el nivel sérico de trimetoprim se debe mantener a 5 µg/ml o mayor para lograr la máxima eficacia. El objetivo es obtener niveles plasmáticos o séricos máximos de trimetoprim mayores o iguales a 5 microgramos/ml (verificados en pacientes que reciben infusiones de Trelibec por vía intravenosa durante 1 hora).

Prevención: Dosis estándar como se describe en infecciones agudas durante el período de riesgo.

Nocardiosis:

No hay consenso sobre la dosis más adecuada. Se han utilizado dosis de adultos de 480 mg de trimetoprim/2400 mg de sulfametoxazol a 640 mg de trimetoprim/3200 mg de sulfametoxazol por día hasta por tres meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Brucelosis:

Puede ser aconsejable usar una dosis más alta que la estándar inicialmente cuando se prefiere la vía intravenosa. El tratamiento debe continuar por un período de al menos cuatro semanas y los tratamientos repetidos pueden ser beneficiosos. Trelibec debe administrarse en combinación con otros agentes de acuerdo con los lineamientos de tratamiento nacionales.

Toxoplasmosis:

No hay consenso sobre la dosis más adecuada para el tratamiento o la profilaxis de esta afección. La decisión debe basarse en la experiencia clínica. Se han utilizado dosis de 480 mg o 960 mg de trimetoprim-sulfametoxazol dos veces al día durante tres meses para la profilaxis y 40 mg/kg/día o 120 mg/kg/día durante una media de 25 días para el tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes con VIH.

6.-FARMACOLOGÍA CLÍNICA

6.1 Mecanismo de acción

Trelibec Forte Comprimidos es un antibacteriano compuesto de dos principios activos: Sulfametoxazol y Trimetoprima. Esta combinación bloquea 2 pasos en la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas esenciales para el crecimiento de bacterias específicas.

Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del Ácido Paraaminobenzóico (PABA) en la síntesis del Ácido Dihidrofólico que se produce en la

célula bacteriana produciendo bacteriostasis.

Trimetoprima inhibe de forma reversible la enzima bacteriana dihidrofolato reductasa (DHFR), bloqueando selectivamente la conversión del ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico, un cofactor esencial en la biosíntesis de ciertos aminoácidos, purinas, timidina y finalmente del ADN.

La administración conjunta de Trimetoprima y Sulfametoxazol produce un sinergismo de la actividad que se atribuye a la inhibición de la producción de tetrahidrofolato en dos pasos secuenciales de su biosíntesis y al desarrollo más lento de resistencias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

6.2 Farmacocinética

Absorción.

Después de la administración oral, Trimetoprima y Sulfametoxazol se absorben rápida y casi completamente. La presencia de alimentos no parece retrasar la absorción, El nivel máximo en sangre aparece entre una y cuatro horas después de la ingestión y el nivel alcanzado está relacionado con la dosis. Los niveles efectivos permanecen en sangre hasta 24 horas después de una dosis terapéutica. Los niveles en el estado estacionario en adultos se alcanzan después de la administración durante 2-3 días.

Distribución.

Trimetoprima es una base débil con un pKa de 7,4, por lo que se considera una molécula lipofílica. La concentración de Trimetoprima es mayor en tejidos como pulmones y riñones, que en los niveles plasmáticos. En bilis, líquidos y tejidos prostáticos, saliva, esputo y excreciones vaginales, exceden las del plasma. Los niveles en el humor acuoso, leche materna, líquido cefalorraquídeo, fluido del oído medio, líquido sinovial y líquido del tejido intersticial, son adecuados para la actividad antibacteriana. Trimetoprima pasa al líquido amniótico y tejidos fetales alcanzando concentraciones que se aproximan a las del suero materno. Aproximadamente el 50% de este principio activo se une a proteínas plasmáticas.

Sulfametoxazol es un ácido débil con un pKa de 6,0. La concentración de Sulfametoxazol activo en líquido amniótico, humor acuoso, bilis, líquido cefalorraquídeo, fluido del oído medio, esputo, líquido sinovial y líquido de tejido intersticial es del orden del 20-50% de la concentración plasmática. Aproximadamente el 66% del Sulfametoxazol se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo.

Cotrimoxazol se metaboliza en el hígado. Trimetoprima se metaboliza a óxido y a metabolitos hidroxilados mientras que Sulfametoxazol es fundamentalmente N-acetilado y también conjugado con ácido glucurónico. El metabolito N-acetilado representa cerca del 15% de la cantidad total de sulfametoxazol en sangre.

Sulfametoxazol también puede ser oxidado a hidroxilamina, un metabolito que, supuestamente, podría estar relacionado con reacciones adversas a las sulfonamidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Eliminación.

La vía principal de excreción de ambos fármacos es renal, se excretan en orina por filtración glomerular y secreción tubular.

En adultos con función renal normal, aproximadamente el 50 - 60% de Trimetoprima y el 45 - 70% de Sulfametoxazol administrados oralmente son excretados en orina dentro de las 24 horas. Aproximadamente el 80% de la cantidad de Trimetoprima administrada y el 20% de la cantidad de Sulfametoxazol se recuperan inalteradas en orina. La concentración urinaria de ambos fármacos disminuye en casos de insuficiencia renal.

Únicamente pequeñas cantidades de Trimetoprima son excretadas en heces por eliminación biliar.

Trimetoprima y Sulfametoxazol pueden ser eliminados parcialmente de la sangre por hemodiálisis, pero no totalmente.

6.3 Interacciones con otros fármacos

Fármacos que pueden interactuar con Trelibec Forte Comprimidos:

Fenitoína, Ácido Valproico, Metotrexato, Metildopa, Rifampicina, antidiabéticos orales, fenotiazinas, diuréticos, Digoxina, anticonceptivos, antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina).

Uso concomitante no recomendado:

- Diuréticos tiazidas: en pacientes de edad avanzada puede incrementarse el riesgo de trombocitopenia e hiponatremia.
- Lamivudina: la administración de Trelibec® Forte Comprimidos produce un incremento del 40% en la exposición a Lamivudina debido al componente Trimetoprima.
- Zidovudina: puede incrementar el riesgo de reacciones adversas hematológicas a Trelibec Forte Comprimidos. Si el tratamiento concomitante es necesario, se deben monitorizar los parámetros hematológicos.

Combinaciones que requieren ser consideradas:

- Pirimetamina: dosis mayores de 25 mg por semana juntamente con Trelibec Forte Comprimidos pueden desarrollar anemia megaloblástica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

- Warfarina: Trelibec Forte Comprimidos potencia la actividad anticoagulante de Warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. Sulfametoxazol puede desplazarla de los lugares de unión a albúmina plasmática in vitro, por tanto, se aconseja un cuidadoso control de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Trelibec Forte Comprimidos.
- Fenitoína: Trelibec Forte Comprimidos prolonga la vida media de la Fenitoína, por lo que es importante vigilar el estado clínico del paciente y los niveles de fenitoína en suero.
- Antidiabéticos orales (tipo sulfonilureas): se ha notificado con poca frecuencia potenciación de su acción. Se deben vigilar las glucemias.
- Ciclosporina: se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.
- Digoxina: el uso conjunto ha mostrado un incremento de los niveles plasmáticos de Digoxina en algunos pacientes de edad avanzada. Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otra medicación que produzca hipopotasemia.
- Metotrexato: Trelibec Forte Comprimidos puede incrementar los niveles de Metotrexato libres en plasma por disminución de su secreción tubular. Además, se puede producir una adición del efecto anti-folato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores. Si se considera que Trelibec Forte Comprimidos es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como Metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato.
- Rifampicina: el uso conjunto da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de Trimetoprima después de una semana. Lo cual no presenta mayores relevancias clínicas.

7.-INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN

7.1 Precauciones y Advertencias

- No debe ser utilizado en pacientes con daño renal o hepático, asma bronquial, deficiencia de folato y adultos mayores (especialmente si toma diuréticos).
- Se debe evitar el consumo de alcohol mientras se está en tratamiento con Trelibec Forte Comprimidos, ya que aumentan los riesgos de efectos adversos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

- Este medicamento debe ser administrado por el tiempo completo del tratamiento prescrito.
- Trelibec Forte Comprimidos puede aumentar la sensibilidad de la piel a los rayos solares, por lo que se debe evitar exposiciones prolongadas al sol durante el tratamiento.
- No debe ser usado en neonatos ni niños menores de 2 años.
- Puede causar en algunas personas mareos y/o disminuir sus capacidades mentales para reaccionar frente a imprevistos, por lo que el paciente debe asegurarse del efecto que ejerce este medicamento antes de manejar vehículos o maquinaria peligrosa.

Reacción adversa potencialmente mortal

Se han producido muertes, aunque muy rara vez, debido a reacciones severas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad de las vías respiratorias.

- **Se han reportado reacciones cutáneas potencialmente mortales, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) con el uso de Trelibec.**
- **Los pacientes deben estar informados de los signos y síntomas y deben ser vigilados de cerca para detectar reacciones cutáneas. El mayor riesgo de aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento.**
- **Si hay síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa), se debe suspender el tratamiento con Trelibec**
- **Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen del diagnóstico temprano y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. El retiro temprano se asocia con un mejor pronóstico:**
- **Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de Trelibec, éste no debe ser reiniciado en este paciente en ningún momento.**

Pacientes ancianos

Siempre se recomienda un cuidado especial cuando se trata a pacientes ancianos, ya que, como grupo, son más susceptibles a las reacciones adversas y es más probable que sufran efectos serios en consecuencia, particularmente cuando existen condiciones que complican la enfermedad, por ejemplo deterioro de la función renal y/o hepática y/o uso concomitante de otros fármacos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Pacientes con insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal conocida, se deben adoptar medidas especiales.

Producción de orina

Se debe mantener una adecuada producción de orina en todo momento. La evidencia de cristaluria in vivo es rara, aunque se han observado cristales de sulfonamida en la orina enfriada de pacientes tratados. En pacientes que padecen hipoalbuminemia, el riesgo puede aumentar.

Folato

Los recuentos sanguíneos mensuales regulares son recomendables cuando Trelibec es administrado por períodos prolongados, o para pacientes con deficiencia de folato o para ancianos, ya que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la falta de folato disponible. La suplementación con ácido fólico puede considerarse durante el tratamiento, pero esto debe iniciarse con precaución debido a la posible interferencia con la eficacia antimicrobiana.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), puede producirse hemólisis.

Pacientes con atopia severa o asma bronquial

Trelibec debe administrarse con precaución a los pacientes con atopia severa o asma bronquial.

Tratamiento de la faringitis estreptocócica debida a estreptococos beta-hemolíticos del Grupo A

Trelibec no debe utilizarse en el tratamiento de la faringitis estreptocócica debida a estreptococos hemolíticos 13 del Grupo A. La erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos efectiva que con penicilina.

Metabolismo de la fenilalanina

Se ha observado que el trimetoprim altera el metabolismo de la fenilalanina, pero esto no tiene importancia en los pacientes fenilcetonúricos con una restricción dietética adecuada.

Pacientes con o en riesgo de porfiria

Se debe evitar la administración de Trelibec en pacientes que se sabe o se sospecha que tienen riesgo de porfiria. Tanto el trimetoprim como las sulfonamidas (aunque no específicamente el sulfametoxazol) se han asociado con la exacerbación clínica de la porfiria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Pacientes con hiperpotasemia e hiponatremia

El control estrecho del potasio y del sodio en suero está justificado en pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia.

Acidosis metabólica

Trelibec se ha asociado con acidosis metabólica cuando se han excluido otras posibles causas subyacentes. El monitoreo cercano siempre es recomendable cuando se sospecha acidosis metabólica.

Pacientes con trastornos hematológicos serios

Excepto bajo supervisión cuidadosa, Trelibec no debe administrarse a pacientes con trastornos hematológicos serios. Trelibec se ha administrado a pacientes que reciben terapia citotóxica con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o la sangre periférica.

7.2 Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- Alergia a Sulfametoxazol (u otra sulfonamida), Trimetoprima u otro componente de la formulación.
- Pacientes con enfermedad hepática o renal severa, con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda, ya que tanto la Trimetoprima como las Sulfonamidas (aunque Sulfametoxazol no específicamente) han sido asociadas con exacerbación clínica de la porfiria.
- Niños con edad inferior a 2 meses. No se dispone de datos en niños de menos de 2 meses por lo que no se recomienda su uso en esta población.
- **antecedentes de trombocitopenia inmune inducida por fármacos con el uso de trimetoprim y/o sulfonamidas.**
- Pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato documentada.
- Insuficiencia renal y/o hepática grave.

7.3 Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

- Trimetoprima y Sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS**

- Trimetoprima es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales. Por tanto, Trelibec Forte Comprimidos debe evitarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial de la madre sea mayor que el riesgo potencial del feto, pudiéndose considerar un suplemento con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día) si se emplea Trelibec Forte Comprimidos durante el embarazo.
- Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra Trelibec Forte Comprimidos a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hiperbilirrubinemia neonatal. Este riesgo teórico es particularmente relevante en niños con un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como prematuros o niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por lo que debe evitarse la administración de Trelibec Forte Comprimidos en la etapa final del embarazo.

Lactancia

- Trimetoprima y Sulfametoxazol se excretan en la leche materna.
- Cuando los niños tienen, o están en riesgo particular de desarrollar hiperbilirrubinemia, son prematuros o tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), debe evitarse la administración de Trelibec Forte Comprimidos en madres lactantes.

8.-REACCIONES ADVERSAS

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes, $\geq 1/100$ a $<1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $<1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$, muy raras $<1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD.
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Enfermedad del suero, anafilaxis, miocarditis alérgica, angioedema, lupus eritematoso sistémico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Candidiasis.
Trastornos del metabolismo	
Muy frecuentes	Hiperpotasemia.
Muy raras	Hipoglucemia, hiponatremia, anorexia.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza.
Muy raras	Meningitis aséptica, convulsiones, ataxia, vértigo.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupciones cutáneas.
Raras	Reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Muy raras	Fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, diarrea.
Poco frecuente	Vómitos.
Muy raras	Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Elevación de transaminasas séricas, elevación de los niveles de bilirrubina, ictericia colestásica.

9.- RECOMENDACIONES EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas.

Los signos y síntomas por sobredosificación incluyen náuseas, vómitos, mareos, pérdida del apetito, dolor de cabeza, somnolencia, depresión, inconsciencia, confusión y depresión de la médula ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRELIBEC FORTE COMPRIMIDOS

Tratamiento.

Se deberá interrumpir el tratamiento en caso de sobredosis. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la diuresis es baja.

Tanto Trimetoprima como Sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es efectiva.

No existe un antídoto para la sobredosis con sulfonamidas.

Un antídoto eficaz para contrarrestar las reacciones adversas en el sistema hematopoyético ocasionadas por Trimetoprima es el Folinato de Calcio a dosis de 3 a 6 mg por vía intramuscular durante 5 - 7 días.

Periodo de eficacia: No almacenar a más de 25-T°C. **De acuerdo a lo aprobado en en el registro sanitario**