

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tediprima 160 mg cápsulas duras

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tediprima 160 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 160 mg de trimetoprima.

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral: cada 5 ml de suspensión oral contienen 80 mg de trimetoprima.

Excipientes con efecto conocido

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral: parahidroxibenzoato de metilo (E 218) 1,50 mg/ml, sorbitol (E 420) 350 mg/ml, propilenglicol (E-1520) 3,71 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tediprima 160 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura opacas con cabeza y cuerpo de color amarillo.

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral: suspensión blanca con olor y sabor a fresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tediprima está indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de un año en el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando se considera inapropiado el uso de antibacterianos recomendados normalmente en el tratamiento de primera línea:

- Tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en combinación con dapsona.
- Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario.
- Profilaxis de infección urinaria recurrente.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en combinación con dapsona: la dosis de trimetoprima es de 5 mg/kg cada 6-8 horas, durante 21 días.

- Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario: 320 mg de trimetoprima (2 cápsulas) al día, una cada 12 horas o dos cápsulas por la noche, durante tres días.
- Profilaxis de infección urinaria recurrente (más de 3 al año): una vez la infección ha remitido, se recomienda la administración de 100 mg de trimetoprima al día, que equivalen a 6,5 ml de Tediprima suspensión oral. La administración por la noche favorece alcanzar altas concentraciones urinarias.. En las mujeres en que las que las infecciones recurrentes estén relacionadas con la actividad sexual, se recomienda tomar la dosis inmediatamente después del coito.

Población pediátrica

- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en combinación con dapsona: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 12 años en esta indicación.
- Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario:
 - o Niños de 6 a 12 años: 80 mg de trimetoprima que equivalen a 5 ml de Tediprima suspensión oral cada 12 horas.
 - o Niños de 3 a 6 años: 40 mg de trimetoprima que equivalen a 2,5 ml de Tediprima suspensión oral cada 12 horas.
 - o Niños de 1 a 3 años: 40 mg de trimetoprima que equivalen a 2,5 ml de Tediprima suspensión oral al día.
- Profilaxis de infección urinaria recurrente: 2-3 mg/kg/día en dosis única. La administración por la noche favorece alcanzar altas concentraciones urinarias.

La dosis mínima es de 40 mg de trimetoprima al día (2,5 ml de Tediprima suspensión oral). La dosis media 160 mg de trimetoprima al día (10 ml de Tediprima suspensión oral) al día. La dosis máxima es de 240 mg de trimetoprima (15 ml de Tediprima suspensión oral) al día.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de un año. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios adecuados en la población geriátrica. No obstante pueden ser más susceptibles de sufrir reacciones adversas (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina (CCr):

- CCr mayor de 30 ml/min: dosis normal.
- CCr 30-15 ml/min: la mitad de la dosis normal.
- CCr menor de 15 ml/min: no se recomienda.

Insuficiencia hepática

La administración de trimetoprima en pacientes afectos de insuficiencia hepática debe realizarse con precaución ya que pueden producirse alteraciones en su absorción y metabolismo (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda su administración con el estómago vacío con la finalidad de favorecer su absorción digestiva.

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral se debe agitar bien antes de usar.

4.3 Contraindicaciones

Tediprima no debe administrarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a la trimetoprima y a otras diaminopirimidinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con alteraciones hematológicas graves, especialmente los pacientes con anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico.
- Niños de edad inferior a 1 año.
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En combinación con dofetilida (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La resistencia a trimetoprima de los microorganismos más comúnmente implicados en infección no complicada del tracto urinario (*E. coli*) puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.

Durante tratamientos prolongados deberán realizarse controles periódicos del cuadro hemático. Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Tediprima durante periodos prolongados, o cuando se administra a pacientes con déficit de folato o a pacientes de edad avanzada debido a que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la ausencia de folato disponible. Estos cambios pueden revertir mediante la administración de ácido fólico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana.

Su administración debe realizarse con precaución y requerirá un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal para evitar su acumulación y toxicidad. Si la insuficiencia renal es grave no debe administrarse el medicamento a menos que puedan monitorizarse los niveles plasmáticos.

En el tratamiento de pacientes con lesión grave del parénquima hepático, se debe tener cuidado debido a que pueden producirse cambios en la absorción y metabolismo de trimetoprima.

El uso de Tediprima puede conducir en muy raras ocasiones al desarrollo de colitis pseudomembranosa como consecuencia de la colonización con *Clostridium difficile*.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de trimetoprima.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con trimetoprima debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Tediprima, Tediprima no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Debe administrarse con precaución en pacientes que padecen porfiria.

Los pacientes fenilketonúricos deben tener en cuenta que trimetoprima altera el metabolismo de la fenilalanina aunque este hecho no es significativo con una dieta restrictiva adecuada.

En pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia se recomienda una monitorización cuidadosa del potasio y sodio sérico.

Durante los tratamientos prolongados debe advertirse al paciente o a sus cuidadores que pongan especial atención a la detección de cualquier signo de toxicidad al medicamento tales como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras bucales, púrpura y sangrado. En caso de detectarse cualquiera de estos síntomas se debe consultar al médico.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe tener especial cuidado ya que se trata de un grupo más susceptible a las reacciones adversas y pueden sufrir con más probabilidad efectos graves como resultado de enfermedades coexistentes, por ejemplo, alteración de la función renal y/o hepática y/o uso concomitante de otros fármacos.

Advertencias de excipientes:

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral contiene sorbitol. Este medicamento contiene 2,45 g de sorbitol (E-420) en cada 10 ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral contiene propilenglicol (E-1520). Este medicamento contiene 37,1 mg de propilenglicol (E-1520) en cada 10 ml.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas:

La trimetoprima puede producir una adición del efecto antifolato en la administración concomitante con fármacos depresores de la médula ósea o inhibidores del ácido fólico tales como azatioprina, metotrexato y pirimetamina, (ver sección 4.4).

La trimetoprima puede potenciar la actividad anticoagulante de warfarina al inhibir su metabolismo.

La trimetoprima inhibe el aclaramiento renal de algunos antiretrovirales, como zidovudina. La zidovudina prolonga la vida media de la trimetoprima en un 77%. Esto sugiere que la zidovudina aumenta el riesgo de efectos secundarios dependientes de la dosis de trimetoprima.

La administración concomitante de rifampicina con trimetoprima puede reducir la concentración plasmática de trimetoprima.

El producto prolonga la vida media de la fenitoína, y si se administran conjuntamente se debe tener en cuenta el efecto excesivo de la fenitoína. Es importante vigilar la condición del paciente y la cantidad de fenitoína en suero.

Se ha notificado con poca frecuencia potenciación de la acción de antidiabéticos orales tipo sulfonilurea. Se deben vigilar las glucemias.

Se debe tener precaución en la administración concomitante con inhibidores del ACE (como quinapril), debido al riesgo de hiperkalemia.

La trimetoprima puede aumentar el riesgo de hiponatremia inducida por diuréticos.

En pacientes tratados con trimetoprima y ciclosporina se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.

Cuando se administra trimetoprima simultáneamente con fármacos que forman cationes a pH fisiológico, y son parcialmente excretados por secreción renal activa (por ejemplo procainamida, amantadina), existe posibilidad de una inhibición competitiva de este proceso que puede conducir a un incremento de la concentración plasmática de uno o ambos fármacos.

El uso conjunto de trimetoprima con digoxina ha mostrado un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina en algunos pacientes de edad avanzada.

La trimetoprima puede aumentar la concentración sérica de la dapsona. La dapsona también puede aumentar la concentración sérica de trimetoprima.

Se han notificado niveles plasmáticos elevados de dofetilida tras la administración conjunta de trimetoprima y dofetilida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida puede causar arritmias ventriculares asociadas con prolongaciones del intervalo QT, incluyendo torsade de pointes. La administración concomitante de dofetilida y trimetoprima está contraindicada (ver sección 4.3).

Aunque no se conoce su mecanismo de acción, en un estudio se ha registrado un embarazo involuntario, por inhibición del efecto de los anticonceptivos orales, y también se han descrito interacciones con los antiácidos (caolín, trisilicato magnésico), provocando niveles plasmáticos de trimetoprima inferiores.

Interacciones analíticas:

La administración de trimetoprima puede producir alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas e ictericia colestática, elevación de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico.

La administración de trimetoprima puede interferir con el test de metotrexato sérico, en el que interviene la enzima dihidrofolato reductasa procedente de *Lactobacillus casei*. No ocurre dicha interferencia si la determinación de metotrexato se efectúa por radioinmunoensayo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de trimetoprima en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La administración de Tediprima no está indicada en mujeres embarazadas. El uso de trimetoprima durante el embarazo solamente se acepta en ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, pudiéndose considerar un suplemento con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día).

Lactancia

La trimetoprima se excreta en la leche materna y puede interferir en el metabolismo del ácido fólico en el lactante, por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

4.7. Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tediprima sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas son en general leves y transitorias. Su incidencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas MedDRA.

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raras <1/10.000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Depresión de la hematopoyesis*	
Trastornos en el sistema inmunológico			Fiebre farmacológica	Reacciones de hipersensibilidad grave Anafilaxis Angioedema
Trastornos del sistema nervioso				Meningitis aséptica
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Dispepsia Glositis Dolor epigástrico Trastornos del gusto			
Trastornos hepatobiliares			Incremento de los valores de transaminasas e ictericia colestática	

Trastornos renales y urinarios			Elevación de la creatinina sérica** Elevación del nitrógeno ureico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones exantemáticas Prurito		Dermatitis exfoliativa Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Reacciones de fotosensibilidad (fotodermatitis)	

* Como consecuencia de su intervención en el metabolismo del ácido fólico, sobre todo tras su administración prolongada o a altas dosis, produciendo anemia megaloblástica, trombopenia, neutropenia y leucopenia. Algunas veces también se ha observado metahemoglobinemia.

** Ver sección 4.5.

El tratamiento debe suspenderse de forma inmediata en caso de que el paciente experimente algún episodio de fiebre, palidez (o cualquier otro síntoma de discrasia sanguínea) o púrpura.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Dosis elevadas de trimetoprima pueden ocasionar náuseas, vómitos y diarreas que desaparecen espontáneamente.

En la intoxicación crónica y la sobredosis aguda con trimetoprima puede presentarse depresión de la hematopoyesis debida a la interferencia del medicamento con el metabolismo del ácido fólico. Esta interferencia puede corregirse mediante la administración de folinato cálcico.

Se debe realizar lavado gástrico a pesar de que la absorción a nivel gastrointestinal es normalmente muy rápida. Este puede no ser el caso en sobredosificación excesiva. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la eliminación por la orina es baja.

La trimetoprima es dializable por hemodiálisis.
La diálisis peritoneal no es efectiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacéutico: Sulfonamidas y Trimetoprima. Trimetoprima y derivados. Trimetoprima, código ATC: J01EA01

Mecanismo de acción

La trimetoprima es una diaminopirimidina antibacteriana que se utiliza para el tratamiento de infecciones provocadas por organismos sensibles en el tracto respiratorio y para el tratamiento y profilaxis de infecciones del tracto urinario. Actúa inhibiendo la síntesis de ácido folínico, factor esencial para el crecimiento bacteriano. Posee un espectro moderadamente amplio, actúa sobre cocos grampositivos y cocos y bacilos gramnegativos aeróbicos, en especial sobre las enterobacterias. Es inactivo frente a *Neisseria*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Chlamydia* y *Pneumocystis*, así como sobre bacterias anaeróbicas estrictas. Puede utilizarse solo en individuos alérgicos a las sulfamidas, aunque suele asociarse a sulfametoxazol debido a su efecto sinérgico y al menor grado de desarrollo de resistencias.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a trimetoprima puede producirse por varios mecanismos, clínicamente el mecanismo más importante está mediado por plásmidos. Se produce a través de una mutación que da lugar a la producción de la enzima dihidrofolato reductasa alterada con una menor afinidad para la trimetoprima comparada con la enzima salvaje.

Trimetoprima se une a la enzima DHFR plasmídica, pero menos estrechamente que a la enzima bacteriana. La afinidad de la trimetoprima para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

Solo se han descrito los siguientes puntos de corte de concentración mínima inhibitoria según EUCAST (v 12.0) para infecciones no complicadas del tracto urinario (sensible/resistente):

Enterobacteriales: S ≤ 4 mg/l; R > 4 mg/l

Staphylococcus spp.: S ≤ mg/l; R > 4 mg/l

Estreptococos del grupo B (*S. agalactiae*): S ≤ 2 mg/l; R > 2 mg/l

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de la trimetoprima es rápida y se absorbe de forma casi completa en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es del 99%.

Distribución

La concentración máxima plasmática se produce entre las 1-4 horas de su administración oral. El 45% se une a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales tales como riñones, hígado, pulmones y secreciones bronquiales, saliva, humor acuoso, tejido y fluido prostático, secreciones vaginales. Difunde a través de la barrera placentaria, mamaria y meníngea.

Eliminación

La semivida biológica de eliminación es de 8-10 horas en adultos, algo inferior en niños y superior en la insuficiencia renal (49 horas) y en neonatos los cuales presentan una función renal inmadura. La trimetoprima se excreta por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular. Aproximadamente un 10-20% de la trimetoprima se metaboliza a nivel hepático y una pequeña cantidad se excreta vía biliar por las heces. Mayoritariamente, 40-60% se excreta por la orina de forma inalterada durante las primeras

24 horas. La trimetoprima puede eliminarse del torrente circulatorio mediante diálisis. Se excreta por la leche materna.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, y genotoxicidad.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la capacidad carcinogénica de la trimetoprima.

No se ha observado que la trimetoprima pueda producir efectos adversos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas tratadas con dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos.. Estudios en ratas administradas con dosis de 40 veces la dosis humana han mostrado que la trimetoprima es teratógena. En conejos se observó un aumento de pérdida de fetos con dosis 6 veces superior a la dosis humana.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tediprima 160 mg cápsulas duras:

Talco, sílice coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Tediprima 16 mg/ ml suspensión oral:

Celulosa microcristalina, parahidroxibenzoato de metilo (E 218), carmelosa sódica, sacarina sódica, solución de sorbitol (E 420), polisorbato 60, aroma de fresa (contiene propilenglicol E-1520 y triacetina E-1518) y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tediprima 160 mg cápsulas duras:

Las cápsulas se presentan en blíster de aluminio/PVC. Cada estuche contiene 1 blíster de 16 cápsulas duras.

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral:

La suspensión se presenta en frascos de PET topacio con 100 ml de suspensión por envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tediprima 16 mg/ml suspensión oral se debe agitar bien antes de usar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Estedi, S.L.
Montseny 41
08012 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tediprima 160 mg cápsulas duras: 52458
Tediprima 16 mg/ml suspensión oral: 52547

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Septiembre 1974
Fecha de la renovación de la autorización: Septiembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>