

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BACTICEL®
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por un blister de PVC/ AL con 12 comprimidos recubiertos.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ, S. A., Buenos Aires, Argentina.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1457
<b>Fecha de Inscripción:</b>	5 de julio de 1999
<b>Composición:</b>	
Sulfametoxazol	800,0 mg
Trimetoprima	160,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	48 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30° C.

### Indicaciones terapéuticas:

BACTICEL está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles a la asociación *Cotrimoxazol* (*Trimetoprima* + *Sulfametoxazol*); por ejemplo:

Bronquitis y exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica en adultos.

Diarrea del viajero en adultos.

Infecciones bacterianas de nariz, garganta y oído.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Infecciones bacterianas del tracto urinario.

Otras infecciones bacterianas: osteomielitis, brucelosis, nocardiosis, micetomas (no fúngicos).

BACTICEL es agente de elección tanto en la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH/SIDA, como para la prevención de su recurrencia (terapia crónica de mantenimiento), asimismo puede ser eficaz en la prevención de la toxoplasmosis cerebral y de otras infecciones bacterianas en estos pacientes.

### Contraindicaciones:

BACTICEL está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a las sulfamidas o sulfonamidas, particularmente a Sulfametoxazol, a Trimetoprima, y en aquellos con anemia megaloblástica debida a deficiencia de folato y en la úlcera gastroduodenal.

El producto también está contraindicado en menores de 2 meses de edad, y en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Insuficiencia renal crónica.

Enfermedad hepática severa.

**Precauciones:**

BACTICEL debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, con posible deficiencia de folato (ej. ancianos, alcohólicos crónicos, pacientes que reciben anticonvulsivantes, con síndrome de malabsorción o con estados de mal nutrición), con alergias severas o con asma.

En individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede presentarse hemólisis. Esta reacción está frecuentemente relacionada con la dosis.

Administrar con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

En caso de administración prolongada se deben controlar las funciones hepática, hematopoyética y renal.

Pueden presentarse sobreinfecciones micóticas o bacterianas durante el tratamiento, en cuyo caso deberá interrumpírsele y consultar al médico.

Proceder con precaución en los siguientes grupos: porfíricos, pacientes con alteración de la función tiroidea, acetiladores lentos.

Embarazo – Lactancia: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en el embarazo y la lactancia. Por tal razón, el producto no debe administrarse en estos estados. Las sulfonamidas pasan la placenta y se excretan en la leche materna pudiendo causar kernicterus.

Uso en ancianos: puede haber aumento en el riesgo de reacciones adversas serias, particularmente, cuando existen complicaciones (insuficiencia renal o hepática) o uso concomitante de otras drogas. Se han informado, con mayor frecuencia, reacciones adversas serias a nivel cutáneo, supresión de la médula ósea o una disminución específica en las plaquetas.

En aquellos pacientes que comúnmente reciben ciertos diuréticos, principalmente tiazidas, se ha observado una mayor incidencia de púrpura trombocitopénica. Cuando hay un deterioro en la función renal deben realizarse apropiados ajustes de las dosis.

Uso en Pediatría: el Cotrimoxazol está contraindicado en niños menores de 2 meses de edad.

Uso en el tratamiento y en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida pueden no tolerar o responder a BACTICEL de la misma manera que otros que no padecen esta patología.

La incidencia de efectos colaterales, particularmente rash, fiebre, leucopenia, elevación en los valores de transaminasas e hiperkalemia, en pacientes con SIDA tratados con BACTICEL por su neumonía a *Pneumocystis jirovecii*, ha sido mayor que la observada en sujetos tratados con otras enfermedades.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En casos raros, se han presentado reacciones severas con la administración de sulfonamidas que incluyen síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidermal tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas.

BACTICEL debe ser discontinuado cuando aparece rash cutáneo o cualquier manifestación de reacción adversa.

Los signos clínicos tales como rash, dolor de garganta, fiebre, artralgia, tos, disnea, palidez, púrpura o ictericia pueden ser indicios tempranos de reacciones graves.

Deben realizarse recuentos sanguíneos completos en pacientes que reciben sulfonamidas. En caso de que se produzca una disminución significativa de algunos elementos formes se deberá proceder a su suspensión.

Los pacientes portadores de VIH/SIDA que reciben Trimetoprima / Sulfametoxazol como tratamiento o profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pueden presentar una mayor incidencia de hiponatremia e hiperkalemia.

Dicha droga produce una disminución en la eficacia de los anticonceptivos orales, hecho que es conveniente advertir para que, de dicha manera, pueda tomar medidas suplementarias.

Controlar la diuresis y asegurar el aporte hídrico a fin de evitar la precipitación de cristales. En pacientes con discrasias sanguíneas graves será administrado solamente en casos excepcionales.

Con el fin de disminuir la posibilidad de aparición de efectos adversos, se aconseja que la duración del tratamiento sea lo más breve posible.

### **Efectos indeseables:**

En las dosis indicadas, BACTICEL es bien tolerado. Si se presentaran reacciones adversas, las mismas son generalmente leves, de baja frecuencia o raras.

Las reacciones adversas más comunes son: gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia) y alergia cutánea (rash y urticaria).

Con mucha menor frecuencia se han descrito raramente otras reacciones:

Generales: cefalea, cansancio, sudoración.

Hematológicas: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, anemia megaloblástica, hipoprotrombinemia, metahemoglobinemia, eosinofilia.

Alérgicas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidermal tóxica, anafilaxis, miocarditis alérgica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, angioedema, fiebre medicamentosa, escalofríos, púrpura de Henoch-Schoenlein, enfermedad del suero, reacciones alérgicas generalizadas, erupciones de la piel generalizadas, fotosensibilidad, inyección conjuntival y escleral, prurito. Además, periarteritis nodosa y lupus eritematoso.

Gastrointestinales: hepatitis (incluyendo ictericia colestásica y necrosis hepática), elevación de la bilirrubina y de las transaminasas séricas, enterocolitis pseudomembranosa, pancreatitis, estomatitis, glositis y diarrea.

Genitourinarias: insuficiencia renal, nefritis intersticial, elevación de la creatinina sérica, nefrosis con oliguria y anuria y cristaluria.

Metabólicas: hiponatremia. Hiperkalemia.

Neurológicas: meningitis aséptica, convulsiones, neuritis periférica, ataxia, vértigo, tinnitus y cefalea.

Psiquiátricas: alucinaciones, depresión, apatía, nerviosismo.

Endocrinas: las sulfonamidas tienen ciertas características químicas similares a algunos bociógenos, diuréticos (acetazolamida y tiazidas) y agentes hipoglucemiantes orales. Puede existir sensibilidad cruzada con estos fármacos.

Musculoqueléticas: artralgia y mialgia.

Respiratorios: infiltrados pulmonares.

Misceláneas: cansancio, fatiga, insomnio.

### **Posología y modo de administración:**

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años o con más de 50 Kg de peso: 1 comprimido recubierto de BACTICEL cada 12 horas.

La dosis mínima y para tratamientos prolongados es de ½ comprimido cada 12 horas.

A criterio médico, según el tipo y gravedad de la infección, incluido el *Pneumocystis jirovecii* como agente etiológico, se pueden administrar dosis superiores, generalmente hasta 100 mg/kg/día de Sulfametoxazol y/o modificar los intervalos entre tomas, por ej. tres veces por día (cada 8 horas).

Niños de 6 a 12 años: ½ comprimido cada 12 horas.

Los comprimidos pueden ingerirse indistintamente antes, durante o después de las comidas, preferentemente con un vaso completo de agua o de otra bebida no alcohólica.

Durante el tratamiento con sulfonamidas es aconsejable ingerir varios vasos adicionales de agua o de otra bebida no alcohólica a lo largo del día, a fin de evitar su depósito como cristales en la vía urinaria.

Posología de orientación en situaciones especiales:

Blenorragia

BACTICEL 2 ½ comprimidos, dos veces en un período de 24 horas.

Cistitis aguda no complicada

BACTICEL 2 ó 3 comprimidos en una toma única, preferentemente a la noche, después de cenar o al acostarse.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* - Tratamiento

BACTICEL comprimidos en dosis hasta 100 mg/kg de peso de Sulfametoxazol en 24 horas, repartidos en 4 dosis iguales cada 6 horas, durante 14 días.

Dosis ponderales máximas a repetir cada 6 horas:

Peso corporal aproximado en kg.	BACTICEL Cantidad de Comprimidos Recubiertos
8	---
16	---
24	---
32	1
40	---
48	1 ½
64	2
80	2 ½

Neumonía a *Pneumocystis jirovecii* – Prevención

BACTICEL 1 comprimido 3 veces por semana ó ½ comprimido todos los días.

Nocardiosis

BACTICEL 3-4 comprimidos por día, durante por lo menos 3 meses, posología que deberá adaptarse a la edad, peso y función renal del paciente, así como a la gravedad del cuadro. Se han descrito casos que requirieron 18 meses de tratamiento.

Insuficiencia renal

BACTICEL se administrará según el *clearance* de creatinina:

<i>Clearance</i> de creatinina en ml/min	Posología recomendada
> 30	<b>Dosificación estándar</b>
15-30	½ <b>de la dosificación estándar</b>
< 15	<b>No se recomienda su uso</b>

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En pacientes de edad avanzada que simultáneamente recibían diuréticos (especialmente tiazidas) se ha observado una mayor incidencia de trombocitopenia asociada con púrpura. BACTICEL puede prolongar el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento anticoagulante con warfarina.

Esta interacción deberá tenerse en cuenta cuando se administra BACTICEL a pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento anticoagulante. En tales casos, el tiempo de coagulación deberá determinarse nuevamente.

BACTICEL puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína.

Se ha observado un aumento del 39% en la vida media de la fenitoína y una disminución del 27% en el *clearance* de la misma después de la administración de BACTICEL en dosis clínicas normales.

Si los dos fármacos se administraran concurrentemente, es importante prestar atención al posible efecto excesivo de la fenitoína.

Las sulfonamidas pueden desplazar el metotrexato de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas, incrementando así las concentraciones de metotrexato libre.

Se observaron algunos casos de pancitopenia en pacientes que recibían Trimetoprima en asociación con metotrexato. La Trimetoprima posee una escasa afinidad por la dihidrofolato reductasa humana, pero puede potenciar los efectos indeseables del metotrexato, en particular en presencia de otros factores de riesgo, tales como edad avanzada, hipoalbuminemia, insuficiencia renal e insuficiencia medular.

Estas reacciones pueden ocurrir más frecuentemente con la administración de dosis elevadas de metotrexato.

BACTICEL también puede afectar la dosis requerida de hipoglucemiantes.

Informes ocasionales sugirieron que los pacientes que reciben pirimetamina como profilaxis de la malaria en dosis mayores de 25 mg por semana, pueden desarrollar anemia megaloblástica si se prescribe simultáneamente BACTICEL.

Se ha observado deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con Trimetoprima-Sulfametoxazol y ciclosporina después de trasplante renal.

En pacientes que usan concomitantemente digoxina, pueden elevarse los niveles de la misma, especialmente en ancianos. Por lo tanto, los niveles séricos de digoxina deberían ser monitoreados en estos pacientes.

Cuando se administra BACTICEL en pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, podría disminuir la eficacia de estos últimos.

También se han observado interacciones con el ácido p-aminobenzoico (PABA), anticonvulsivantes del grupo hidantoína, depresores de la médula ósea, anticonceptivos orales que contienen estrógenos, metamina, fenilbutazona, penicilinas, medicamentos fotosensibilizadores, probenecid, sulfipirazona, amantadina y vitamina K.

Interferencias con pruebas de laboratorio: BACTICEL, específicamente su componente Trimetoprima, puede interferir con los exámenes de metotrexato sérico que utilizan la técnica de la ligadura proteica competitiva cuando se utiliza dehidrofolato reductasa bacteriana como ligador proteico. Sin embargo, no ocurre interferencia si el metotrexato es medido por radioinmunoensayo.

La presencia de Trimetoprima y Sulfametoxazol puede también interferir con la prueba de Jaffé (picrato alcalino) para creatinina, causando un incremento de aproximadamente 10% sobre los valores normales.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en el embarazo y la lactancia. Por tal razón, el producto no debe administrarse en estos estados. Las sulfonamidas pasan la placenta y se excretan en la leche materna pudiendo causar kernicterus.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

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

#### **Sobredosis:**

##### **Aguda**

No se ha informado la dosis única de BACTICEL asociada con los síntomas de sobredosis. Los signos y síntomas de sobredosis incluyen:

Con sulfonamidas: anorexia, cólicos, náuseas, vómitos, vértigo, cefalea, somnolencia, pérdida de la conciencia, fiebre, hematuria y cristaluria.

La ictericia y las discrasias sanguíneas son manifestaciones tardías potenciales de sobredosis.

Con Trimetoprima: náuseas, vómitos, vértigo, cefalea, depresión mental, confusión y depresión de la médula ósea.

Tratamiento: lavado gástrico o émesis, administración de fluidos orales e intravenosos. La acidificación de la orina aumenta la eliminación renal de Trimetoprima. El paciente debe ser

monitoreado con recuentos sanguíneos y análisis, incluyendo electrolitos.

Si se presentase ictericia o discrasias sanguíneas significativas, debe instituirse una terapia específica para estas complicaciones. La diálisis peritoneal no es efectiva y la hemodiálisis es moderadamente útil al eliminar Trimetoprima y Sulfametoxazol.

Crónica

El uso de BACTICEL en dosis elevadas y/o por períodos prolongados puede causar depresión de la médula ósea que se manifiesta con trombocitopenia, leucopenia y/o anemia megaloblástica. En estos casos, al paciente debe suministrársele leucovorina, 5 a 15 mg diarios hasta que se restaure la hematopoyesis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J01EE01 Combinaciones de sulfonamidas y trimetropina, incl.derivados

La asociación Cotrimoxazol ejerce su acción bactericida mediante un mecanismo sinérgico: el Sulfametoxazol, una sulfonamida, inhibe la síntesis bacteriana del ácido dihidrofólico por competencia con el ácido para-aminobenzoico (PABA) y la Trimetoprima bloquea la producción del ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrofólico a través de la unión e inhibiendo reversiblemente la enzima requerida, dihidrofolato reductasa. De este modo, BACTICEL bloquea dos pasos consecutivos de la biosíntesis del ácido nucleico y de proteínas esenciales para muchas bacterias, con la consiguiente muerte bacteriana.

Estudios *in vitro* mostraron que la resistencia bacteriana se desarrolla más lentamente contra la asociación que contra trimetoprima o sulfametoxazol en monoterapia.

Microbiología

El espectro antimicrobiano de BACTICEL incluye las siguientes bacterias patógenas: *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas penicilinorresistentes) y *Streptococcus pneumoniae*. *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* son, usualmente, susceptibles, así como *Escherichia coli*, incluyendo cepas enteropatógenas, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp.* (indol positivo), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Nocardia asteroides*, *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis jirovecii*.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Después de la administración oral de BACTICEL, Sulfametoxazol y Trimetoprima se absorben en forma rápida y completa, obteniéndose las concentraciones máximas al cabo de 1-4 horas.

Ambos se detectan en plasma libres, unidos a proteínas y como formas metabolizadas; Sulfametoxazol también como forma conjugada.

El Sulfametoxazol se metaboliza predominantemente por N4-acetilación, si bien se ha identificado un conjugado glucurónico. Los principales metabolitos de la Trimetoprima son 1 y 3-óxido, y 3' y 4'-hidroxi derivados.

Las formas libres de Sulfametoxazol y Trimetoprima son consideradas las formas terapéuticamente activas. Aproximadamente, el 44% de la Trimetoprima y el 70% del Sulfametoxazol están unidos a las proteínas plasmáticas. Los promedios de vida media en suero de Sulfametoxazol y Trimetoprima son 10 y 8-10 horas, respectivamente. Sin embargo, los pacientes con función renal deteriorada muestran un aumento de la vida media de ambos componentes, por lo que puede ser necesario un ajuste de la dosis.

La excreción de ambos fármacos es, principalmente, por vía renal, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular.

Sulfametoxazol y Trimetoprima, así como sus metabolitos, se distribuyen ampliamente en el organismo, incluyendo las secreciones bronquiales, pasan la barrera placentaria y son excretados en la leche materna.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de octubre de 2019.