

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CO-TRIMOXAZOL
Forma farmacéutica:	Inyección IV
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche múltiple por 5 ó 50 ampolletas de vidrio ámbar con 5 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) AICA. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-11-056-J01
Fecha de Inscripción:	21 de abril de 2011.
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Sulfametoxazol	400,0 mg
Trimetoprim	80,0 mg
Propilenglicol	2,75 mg
Sulfito de sodio anhidro	2,50 mg
EDTA sódico	
Hidróxido de sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones Terapéuticas:

La terapia parenteral se emplea para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al co-trimoxazol (combinación de la trimetoprima y sulfametoxazol), en procesos infecciosos graves o complicados, cuando no sea posible la utilización de la vía oral.

Infecciones de los riñones y tracto urinario no complicadas como (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*). Su espectro de actividad antibacteriana a este nivel incluye a los agentes patógenos comunes con excepción de la *Pseudomonas aeruginosa*.

Infecciones de las vías aéreas inferiores y superiores como otitis media aguda en niños debida a cepas susceptibles de *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae* cuando a juicio del médico ofrezca algunas ventajas sobre el uso de otros agentes antimicrobianos; bronquitis aguda y crónica.

Profilaxis de neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, en pacientes inmunodeprimidos tanto en niños como en adultos. Tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Infecciones del tracto gastrointestinal como tifus y paratífus, disentería bacilar, gastroenteritis por cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*, diarrea del turista, cólera (como medida complementaria de la terapéutica para la sustitución de líquidos y electrolitos), enteritis debida a cepas susceptibles *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* cuando la terapéutica antibacteriana está indicada.

Otras infecciones bacterianas como osteomielitis aguda y crónica, brucelosis aguda, septicemias causadas por gérmenes sensibles, tratamiento de nocardiosis, tratamiento y profilaxis de toxoplasmosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la trimetoprima o a las sulfonamidas.

Embarazo a término. L

Lactancia.

Niños prematuros y recién nacidos durante las primeras semanas de vida (1 meses).

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa.

Porfiria.

Pacientes con déficit congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Precauciones:

Pediatría: Tienen riesgo pequeño de kernicterus en neonatos con ictericia y de deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Adulto mayor: se incrementa el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas. En personas con daño renal hay que ajustar dosis según aclaramiento de creatinina, puede causar necrosis tubular y nefritis intersticial (evitar si es severa)

Para reducir a un mínimo el peligro de efectos indeseables, el tratamiento deberá durar lo menos posible, sobre todo en pacientes encamados.

En pacientes con daño hepático se debe ajustar dosis (evitar si es severo).

El cotrimoxazol presenta hipersensibilidad cruzada con furosemida, tiazidas, sulfonilureas e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Evitar exposición a la luz ultravioleta o solar por riesgo de fotosensibilidad.

Precaución en estados que predisponen a deficiencia de folatos como alcoholismo, terapéutica con anticonvulsivantes, síndrome de malabsorción y malnutrición.

Evitar en caso de discrasias sanguíneas y en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenada riesgo de hemólisis).

Puede ocasionar hipercaliemia, por lo que debe vigilarse el potasio sérico principalmente en pacientes con compromiso de la función renal, con afectación del metabolismo del potasio y que consuman fármacos ahorradores de potasio.

Suspender el uso si aparece *rash* cutáneo.

Contiene Propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol.

Contiene Sulfito de sodio anhidro, puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sustancia de uso delicado que sólo debe ser administrada bajo estricta vigilancia médica.

No se administre por vía intramuscular.

No administrar sin haberse diluido previamente.

El uso prolongado o indiscriminado puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes y colitis pseudomembranosa.

En caso de aparecer dolor de garganta, fiebre, petequias, hematomas o cualquier otro síntoma, consulte al médico.

Efectos indeseables:

Frecuentes: náuseas, vómitos, mareo, diarrea, dolor abdominal, prurito, e hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea).

Ocasionales: agranulocitosis, discrasias sanguíneas, hepatitis colestásica, kernicterus en neonatos), confusión en ancianos, oliguria, hematuria, cristaluria, urolitiasis, oliguria, fotosensibilidad, hiperkaliemia reversible.

Raras: reacciones de tipo anafilácticas en ocasiones fatales Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tubular renal, colitis pseudomembranosa, meningitis aséptica, artralgias, mialgias, alteraciones de la función tiroidea, lupus eritematoso sistémico.

Posología y modo de administración:

Antibacteriano (sistémico):

Adultos: Infusión intravenosa, la dosis recomendada es en base a la trimetoprima es de 960 mg cada 12 horas (sulfametoxazol 800 mg y trimetoprim 160 mg).

En niños es de 36 mg/kg/día en 2 dosis divididas.

En el caso de neumonía por *Pneumocystis carinii*: La dosis por vía intravenosa se calcula de 20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol por kg/día (dividir en 2 o más subdosis) durante dos semanas.

Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*: en adultos 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol 3 veces a la semana en días alternos.

La administración intravenosa se hace gota a gota durante, 60-90 minutos, evítese la infusión rápida del medicamento o por bolus intravenoso.

Preparación de la solución inyectable:

Añadir a cada ampolleta de 5 mL, 125 mL de solución de dextrosa al 5 %. Después de preparada la dilución utilícese dentro de las 6 horas siguientes. No la refrigere.

Cuando no sea aconsejable la administración de volúmenes grandes de solución, añada el contenido de la ampolleta de 5 mL en 75 mL de solución de dextrosa al 5 %.

Haga la mezcla y utilícela antes de las dos horas siguientes.

Si la solución se enturbia o contiene evidencias de precipitación después de la mezcla deséchela y prepare una nueva solución.

No incorpore a esta solución ningún medicamento ni la mezcle con ninguna otra solución debido a que pueden producirse precipitaciones.

Se recomienda diluir solo en solución de Dextrosa 5%.

Modo de administración: Intravenosa. No administrar sin dilución previa.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Incrementa las concentraciones séricas de warfarina, sulfonilureas, difenilhidantoína, procainamida y por tanto la ocurrencia de efectos adversos por estos fármacos.

En ancianos que han recibido como medicamento acompañante ciertos diuréticos, sobre todo tiacidas parece incrementar el riesgo de agranulocitosis con o sin púrpura.

El uso junto a la amiodarona incrementa riesgo de ocurrencia de arritmias ventriculares.

La rifampicina disminuye el tiempo de vida media de trimetoprima.

El uso concomitante con zidovudina incrementa el riesgo de alteraciones hematológicas.

En pacientes con trasplante renal que consumen ciclosporina, la administración de cotrimoxazol incrementa el riesgo de nefrotoxicidad (reversible).

El uso junto a pirimetamina, cuando esta se emplea a dosis mayores de 25 mg/d para la profilaxis de la malaria, incrementa el riesgo de anemia megaloblástica (aumenta el efecto antifolato).

Metotrexate, azatioprina y mercaptopurina incrementan el riesgo de toxicidad hematológica cuando se administra clozapina junto a cotrimoxazol. La metamina incrementa el riesgo de cristaluria.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo:

Categoría de riesgo C en el primer trimestre riesgo de teratogenicidad y en el tercero de hemólisis neonatal y metahemoglobinemia). Debe ser administrado solamente si el beneficio deseado justifica el riesgo potencial para el feto

Lactancia:

Es compatible, aunque se debe evitar en menores de 6 semanas (excepto en caso de tratamiento o profilaxis de neumonía por *Pneumocistis carinii*).

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

Evitar conducir o manejar maquinarias peligrosas.

Sobredosis:

Síntomas de sobredosificación aguda: náuseas, vómitos, obnubilación, cefalea, vértigo, estado de confusión, anorexia, cólicos, pirexia, hematuria, cristaluria, depresión, discrasia sanguínea, ictericia, trastornos psíquicos y visuales.

Síntomas en la sobredosificación crónica: depresión de la médula ósea con el cuadro de fenómenos de trombocitopenia, leucopenia, anemias megaloblásticas y otras discrasias sanguíneas. En estos casos se recomienda administrar de 5 a 15 mg al día de Leucoverín.

En caso de sobredosificación se recomiendan medidas generales de apoyo: Ventilación adecuada y la administración de fluidos intravenosos, si la función renal es normal. La acidificación de la orina acelera la excreción de la trimetoprima, la alcalinización y la diuresis aceleran la excreción del sulfametoxazol. Ambos son dializables.

Propiedades Farmacodinámicas:

ATC: J01EE01.

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano de uso sistémico. Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incl. derivados.

Mecanismo de acción: El sulfametoxazol es un antiséptico bacteriostático de amplio espectro, siendo un inhibidor competitivo de la utilización del ácido paraaminobenzoico (PABA), en la síntesis de dihidrofolato por la célula bacteriana, lo que da lugar a un efecto bacteriostático. La trimetoprima inhibe de manera reversible al dihidrofolato reductasa (DHFR) bacteriana, enzima que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Dependiendo de las condiciones, el efecto puede llegar a ser bactericida.

De este modo, la trimetoprima y el sulfametoxazol bloquean dos pasos consecutivos en la biosíntesis del ácido fólico y por tanto, afecta profundamente la síntesis de las purinas, esenciales para la síntesis de los ácidos nucleicos de las bacterias. Esta acción produce una notable potenciación de la actividad "in vitro" entre los dos agentes. La mayoría de las bacterias patógenas comunes son sensibles "in vitro" a la trimetoprima y al sulfametoxazol en concentraciones muy inferiores a las alcanzadas en la sangre, los líquidos tisulares y la orina, después de la administración de la dosis recomendada. Las pruebas para evaluar la sensibilidad de los microorganismos deberán realizarse en los medios de cultivo recomendados, exentos de sustancias inhibitorias, en particular timidina y timina, con objeto de obtener resultados confiables.

El cotrimoxazol es con frecuencia eficaz contra microorganismos que son resistentes a cualquiera de los dos componentes por separado.

Gracias al efecto doble del cotrimoxazol se reduce al mínimo el peligro de un amplio desarrollo de resistencias. El efecto bactericida del cotrimoxazol "in vitro" se extiende a organismos grampositivos y gramnegativos. En caso de infecciones provocadas en parte por gérmenes sensibles se recomienda realizar un test de sensibilidad a fin de poder excluir una eventual resistencia.

Propiedades Farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Sulfametoxazol – 85 %, Trimetoprima > 95 %. Sus concentraciones séricas picos las alcanza entre 1-4 horas después de la administración oral. La administración intravenosa alcanza concentraciones superiores. Unión a proteínas: Sulfametoxazol: De moderada a elevada (66 %). Trimetoprima: De moderada a elevada (50 %).

Distribución: Se distribuye rápida y ampliamente en varios tejidos y líquidos, incluyendo riñones, hígado, bazo, secreciones bronquiales, saliva y tejido y líquido prostático y también se ha encontrado en el esputo y es las secreciones vaginales (hasta 3 veces las concentraciones séricas usuales).

Trimetoprima: La trimetoprima se ha encontrado en bilis, humor acuoso, médula ósea y hueso esponjoso, pero no en el hueso compacto; mucosa intestinal, y líquido seminal. En estos fluidos y tejidos las concentraciones son superiores a las plasmáticas. Concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR): Del 30 al 50 % de las concentraciones séricas. En el humor acuoso, la leche materna, el LCR, el líquido del oído medio, el líquido sinovial y el líquido intersticial, los niveles son adecuados para proporcionar actividad antibacteriana. También

atraviesa la placenta, al líquido amniótico y a los tejidos fetales donde alcanza concentraciones que se aproximan a las del suero materno. V_{ol_D} = Trimetropima: Es de 69 a 133 litros. Sulfametoxazol: Es de 10 a 16 litros. De 1,2 a 2 litros por kg. En la edad infantil el volumen de distribución es de 2 a 3 veces mayor.

Metabolismo: Sulfametoxazol: Hepático: Por acetilación primaria a metabolitos inactivos, que retienen la toxicidad de los compuestos principales. Puede ocurrir conjugación glucurónica en el hígado. Trimetropima: Hepático: Del 10 al 20 % se metaboliza a metabolitos inactivos por O-desmetilación, N-oxidación del anillo, y alfa hidroxilación; los metabolitos pueden estar libres o conjugados.

Vida media: Sulfametoxazol: Función renal normal: De 9 a 11 horas. Estadio final de la insuficiencia renal: De 20 a 50 horas. Trimetropima: Función renal normal: De 8,6 a 17 horas. Pacientes anúricos: Hasta 20 a 50 horas.

Cuando la depuración de creatinina es inferior a 10 mL/minuto, la vida media aumenta en un factor de 1,5 a 3,0 por lo que deberá realizarse en estos casos un ajuste de dosis.

Tiempo hasta la concentración sérica media máxima: Sulfametoxazol: De 2 a 4 horas (oral). Trimetropima: De 1 a 4 horas (oral).

Tiempo hasta la concentración máxima en sangre: 1 y 4 horas después de la administración y la concentración alcanzada está relacionada con la dosis administrada. Las concentraciones sanguíneas eficaces persisten hasta por 24 horas después de administrar la dosis terapéutica. En el adulto, las concentraciones en estado de equilibrio se obtienen después de la administración del fármaco durante 2 a 3 días. Ninguno de los 2 componentes muestra algún efecto apreciable sobre la concentración alcanzada en la sangre por el otro. Tiempo hasta la concentración máxima en orina: Sulfametoxazol: 0,5 horas.

Eliminación: El aclaramiento renal es de 20 a 80 mL/min con la trimetropima y de 1 a 5 mL/min con el sulfametoxazol. Trimetropima: Los metabolitos del sulfametoxazol carecen de actividad antibacteriana, los de la trimetropima poseen en parte actividad.

Sulfametoxazol: Renal, por filtración glomerular, con alguna secreción tubular. La excreción aumenta en orina alcalina; se excretan pequeñas cantidades en las heces, bilis, secreciones corporales y leche materna. El 20 % se excreta de forma inalterada por la orina. Diálisis: Se elimina de la sangre por hemodiálisis.

Renal, del 40 al 60 % se excreta en 24 horas, principalmente por filtración glomerular y secreción tubular; un 80 a 90 % de esta cantidad se excreta inalterado y el resto se excreta como metabolitos inactivos. La excreción aumenta en orina ácida y disminuye en orina alcalina. Pequeñas cantidades se excretan en las heces (4 %, aproximadamente), bilis y leche materna. Los metabolitos de la trimetropima y el sulfametoxazol se consideran formas terapéuticamente activas.

En diálisis: La trimetropima se elimina de la sangre por hemodiálisis en cantidades significativas, requiriéndose, una dosis de mantenimiento máximo después del proceso de diálisis. El proceso de diálisis peritoneal no es eficaz para eliminar la trimetropima de la sangre en caso de sobredosis.

El Sulfametoxazol se elimina de la sangre por hemodiálisis.

Debido a la excreción predominantemente renal, en pacientes encamados y en aquellos con función renal insuficiente debe reducirse la dosificación. El tiempo de semi-eliminación de la trimetropima en niños es aproximadamente la mitad más breve en adultos, mientras que el del sulfametoxazol no se diferencia significativamente. La concentración de sulfametoxazol activo en el líquido amniótico, el humor acuoso, la bilis, el LCR, el líquido del oído medio, el esputo, el líquido sinovial y el líquido intersticial es del orden del 20-50 % de la concentración plasmática correspondiente mientras que la de trimetropima es de 30-60%. Cuando la depuración de creatinina es inferior a 25 mL/minuto, ocurre una prolongación de la vida media de los dos fármacos.

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

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 31 de enero de 2022.