

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CO-TRIMOXAZOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	400/80 mg Estuche por 1,2 ó 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno. Estuche por 1,2 ó 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1,2 ó 3 blísteres de PVC blanco opaco/AL con 10 tabletas cada uno. Blíster de PVC ámbar/AL con 10 tabletas. (Provisional) Blíster de PVC blanco opaco/AL con 10 tabletas. (Provisional)
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
<b>Ciudad (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) SOLMED. Planta 1 y Planta 2.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-15-054-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de marzo de 2015
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Sulfametoxazol	400,0 mg
Trimetoprim	80,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Infecciones urinarias por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *P. vulgaris*.

Infecciones respiratorias bacterianas: otitis media aguda (niños susceptibles a gérmenes como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), sinusitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica.

Enfermedad diarreica aguda bacteriana moderada a severa: *Shigella spp.*, *Escherichia coli enterotoxigénica*, *Vibrio cholerae*.

Neumonía por *Pneumocystis carinii* o en la profilaxis de esta neumonía en pacientes inmunodeprimidos.

Profilaxis primaria para la toxoplasmosis cerebral en SIDA.

Infección por *Stenotrophomona* (*Xanthomona*, *Pseudomonas maltophilia*), *Burkholderia* (*Pseudomonas cepacia*).

Granuloma inguinal.

Nocardiosis.

Alternativa en: brucelosis (terapia combinada).

Tosferina.

Infecciones susceptibles por: *Estafilococo oxacilino resistente*, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Yersinia enterocolítica* y *Listeria monocytogenes*.

No está indicado en: faringitis por estreptococo grupo A (puede no erradicarlo y no prevenir posibilidad de fiebre reumática). Tampoco en bronquitis aguda no complicada (casi siempre tiene una causa viral).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sulfonamida y/o trimetoprina.

Embarazo a término.

Lactancia.

Lactantes menores de 2 meses de edad (excepto en la infección por p. Carinii).

Deficiencia de G6PD.

Porfiria.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

**Precauciones:**

Embarazo: debido a interferencia con el metabolismo del ácido fólico, debe ser usado únicamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; posibilidad de kernícterus al final del embarazo. Categoría de riesgo: C.

Adulto mayor: incrementa la susceptibilidad a reacciones adversas. Insuficiencia renal: mayor riesgo de toxicidad, puede causar necrosis tubular y nefritis intersticial; no es recomendable en la forma severa, el ajuste de la dosis puede ser necesario, se debe asegurar una adecuada hidratación.

Insuficiencia hepática: mayor riesgo de toxicidad; puede causar necrosis hepática fulminante; evitar el uso concomitante con fármacos hepatotóxicos.

Hipersensibilidad cruzada: con furosemida, tiacidas, sulfonilureas, inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Evitar la exposición a la luz ultravioleta o solar debido a la fotosensibilización.

Estados que predisponen a la deficiencia de folatos: alcoholismo, terapia anticonvulsiva, síndrome de malaabsorción y malnutrición.

Discrasias sanguíneas: riesgo de agravarlas.

La trimetoprima puede ocasionar hipercaliemia, por lo que debe vigilarse el potasio sérico principalmente en pacientes con compromiso de la función renal, con afecciones del metabolismo del potasio y con fármacos ahorradores de Potasio.

Pacientes con diabetes mellitus.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ingerir con abundantes líquidos para evitar la cristaluria y la formación de cálculos.

Evitar excesiva exposición al sol o a la luz ultravioleta.

**Efectos indeseables:**

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

Ocasionales: eritema multiforme, reacciones de tipo anafilácticas en ocasiones fatales (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica), necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, discrasias sanguíneas, hepatitis colestática, kernícterus (en neonatos), oliguria, hematuria y cristaluria.

Raras: nefritis intersticial, necrosis tubular renal, colitis pseudomembranosa, meningitis aséptica, bocio y alteraciones de la función tiroidea.

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

Adultos:

Infecciones por gérmenes susceptibles:

Dosis usual: sulfametoxazol 800 mg y trimetoprima 160 mg vía oral c/12 h por 10 a 14 d.

Infecciones urinarias:

Bajas con períodos cortos de tratamiento por 3 d; alta no complicada: por 10 a 14 d. Insuficiencia renal: por encima de una depuración de creatinina de 30 mL/min dosis usual; entre 30 a 15 mL/min, reducir 50 % de la dosis usual; menos de 15 mL/min no recomendado, excepto si está en hemodiálisis.

Otitis, sinusitis aguda:

Por 10 d.

Exacerbación aguda bacteriana de bronquitis crónica:

Por 10 a 14 d.

Diarrea bacteriana:

De 3 a 5 d.

Neumonía por *P. Carinii*:

75 a 100 mg/kg/d de sulfametoxazol y 15 a 20 mg/kg/d de trimetoprima por vía oral c/6 h durante 14 a 21 d.

Profilaxis o terapia supresiva en SIDA:

800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima por vía oral c/24 h o 3 veces/semana. Toxoplasmosis cerebral en SIDA:

Profilaxis primaria: 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima por vía oral c/24 h o 3 veces/semana.

Granuloma inguinal:

800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima por vía oral c/12 h hasta que las lesiones cicatricen completamente (mínimo 3 semanas).

Niños mayores de 2 meses de edad y hasta con 40 kg de peso susceptibles a las infecciones por gérmenes:

Dosis usual: sulfametoxazol 40 a 60 mg/kg/d y trimetoprima 8 a 12 mg/kg/d por vía oral c/12 h. Duración de los tratamientos de acuerdo con la localización de la infección (ver adultos).

Neumonía por *P. carinii*:

75 a 100 mg/kg/d de sulfametoxazol y 15 a 20 mg/kg/d de trimetoprima por vía oral c/6 h por 14 a 21 d:

Profilaxis en niños con 4 semanas o más edad:

750 mg/m<sup>2</sup> SC de sulfametoxazol y 150 mg/m<sup>2</sup> SC de trimetoprima por vía oral c/ 12-24 h o 3 veces/semana.

Toxoplasmosis cerebral en SIDA:

Profilaxis primaria: 750 mg/m<sup>2</sup> SC de sulfametoxazol y 150 mg/m<sup>2</sup> SC de trimetoprima por vía oral c/12-24 h o 3 veces/semana.

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

Fenitoína: incremento de las concentraciones séricas y efecto antifolato de la fenitoína.

Tolbutamida, clorpropamida: incremento del riesgo de hipoglicemia. Tiacidas: riesgo de trombocitopenia y púrpura.

Warfarina: incremento de su efecto. Incrementa el riesgo de nefrotoxicidad con metotrexato, ciclosporina, hematotoxicidad con azatioprina, y mercaptopurina. Incrementa el efecto antifolato de pirimetamina, metotrexato y otras sulfonamidas.

Fármacos que acidifican la orina (ácido ascórbico, metenamina): provocan la precipitación de sulfa en los túbulos renales provocando cristaluria. Disminuyen la eficacia de los antidepresivos tricíclicos.

Amiodarona: incrementa el riesgo de arritmia ventricular. Incremento del riesgo de agranulocitosis con la clozapina.

Etanol: posibilidad de reacción tipo disulfiram.

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

Embarazo: debido a interferencia con el metabolismo del ácido fólico, debe ser usado únicamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto; posibilidad de kernícterus al final del embarazo. Categoría de riesgo: C.

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

No procede.

### **Sobredosis:**

Los síntomas por sobredosificación incluyen náuseas, vómitos, mareo y confusión; en casos muy graves se ha descrito hematuria, anuria y cristaluria, ante lo cual deberá suspenderse el tratamiento. El lavado gástrico puede ser útil, aunque la absorción en el tracto gastrointestinal normalmente es muy rápida, y después de aproximadamente dos horas, la absorción del fármaco ha sido completa.

La acidificación de la orina aumenta la eliminación de la trimetoprima.

La inducción de diuresis con alcalinización de la orina, aumenta la eliminación del sulfametoxazol.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J01EE01

Grupo Farmacoterapéutico: Antifecciosos para uso sistémico, Antibacterianos para uso sistémico, Sulfonamidas y Trimetoprimas, Combinaciones de Sulfonamidas y Trimetoprimas incl. derivados.

La asociación de una sulfamida, el sulfametoxazol y una diaminopirimidina, la trimetoprima, origina un compuesto antimicrobiano de amplio espectro, su efecto bactericida deriva del bloqueo de dos enzimas que catalizan reacciones sucesivas en la biosíntesis del ácido folínico en el microorganismo. Y es por este mecanismo de acción único que no se ha presentado resistencia significativa a lo largo de 20 años.

Los dos principios activos ejercen una acción sinérgica bactericida que abarca el siguiente

espectro antibacteriano, tanto en organismos grampositivos como gramnegativos como: estafilococos, neumococos, meningococos, gonococos, Salmonella, Klebsiella, Enterobacter, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Pneumocystis carinii, Morganella morganii y Vibrio colérico, entre otros. Además tiene acción contra Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae. No es susceptible la Pseudomonas aeruginosa.

El grado de máximo de sinergismo se produce cuando los microorganismos son sensibles a ambos componentes.

Mecanismo de acción:

El sulfametoxazol es un antimicrobiano bacteriostático de amplio espectro.

Es un análogo estructural del ácido aminobenzoico (PABA) e inhibe competitivamente a una enzima bacteriana, la dihidropteroato sintetasa, que es la responsable de la incorporación del PABA al ácido dihidrofólico. Esto bloquea la síntesis del ácido dihidrofólico y disminuye la cantidad de ácido tetrahidrofólico que es el metabólicamente activo, un cofactor en la síntesis de purinas, timidina y ADN. Las bacterias sensibles son aquellas que sintetizan ácido fólico. La acción del sulfametoxazol es antagonizada por el PABA y sus derivados (por ejemplo, procaína y tetracaína) y por la presencia de pus o productos de degradación tisular los cuales proveen de los componentes necesarios para el crecimiento bacteriano. Por tanto el sulfametoxazol compite con el ácido paraaminobenzoico, necesario para la bacteria patógena en la formación del ácido fólico impidiendo así la reproducción bacteriana de nucleoproteínas y aminoácidos. La trimetoprima es bacteriostática y es una base débil lipofílica estructuralmente relacionada con la pirimetamina. Se une e inhibe a la enzima bacteriana dihidrofolato reductasa, bloqueando selectivamente la conversión del ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico. Esto depleta de folato a la bacteria siendo un cofactor esencial en la biosíntesis de los ácidos nucleicos, lo que resulta en interferir con el ácido nucleico bacteriano y con la producción de proteínas bacterianas. La trimetoprima ejerce su efecto en la biosíntesis de folatos junto con el efecto del sulfametoxazol. Cuando ambos son administrados juntos, hay un sinergismo en su acción, el cual es atribuido a la inhibición de la producción del tetrahidrofolato en dos pasos esenciales de su biosíntesis. El medicamento formado puede actuar como bactericida o bacteriostático dependiendo del tejido, la concentración de la droga y el microorganismo infectante.

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

Absorción: Oral - Sulfametoxazol y trimetoprima: Se absorbe rápida y casi completamente (del 90 al 100 %) en el tracto gastrointestinal.

Unión a proteínas:

Sulfametoxazol: De moderada a elevada (60-70 %); sus metabolitos acetilados se unen más a proteínas que la droga sola. Las sulfas compiten con la bilirrubina en su unión a albúmina. Por lo tanto, en prematuros y neonatos puede presentarse kernicterus. Su unión a proteínas disminuye en la insuficiencia renal. Solamente la droga libre y no unida a proteínas tiene acción antibacteriana.

Trimetoprima: De moderada a elevada (40-70 %).

Distribución: El sulfametoxazol se distribuye rápida y ampliamente en varios tejidos y líquidos corporales, incluyendo la leche materna, líquido pleural, peritoneal, sinovial y ocular. También atraviesa la placenta. La trimetoprima también es ampliamente distribuida en varios tejidos y líquidos, incluyendo riñones, hígado, bazo, secreciones bronquiales, saliva y tejido y líquido prostático. Se distribuye muy bien en bilis, humor acuoso, médula ósea y en hueso esponjoso; mucosa intestinal y líquido seminal. Las concentraciones biliares exceden a las séricas. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) varían de 30-50 % de las

concentraciones séricas. Las concentraciones en líquido vaginal llegan hasta tres veces más altas que las del suero. Cruza la placenta y se excreta en la leche materna.

Biotransformación:

Sulfametoxazol: Por vía hepática; primariamente por acetilación a metabolitos inactivos que conservan la toxicidad del compuesto primario. Puede ocurrir cierto grado de conjugación con ácido glucurónico. Su metabolismo aumenta en la insuficiencia renal y disminuye en la insuficiencia hepática.

La trimetoprima se metaboliza en el hígado, del 10 a 20 % se inactiva a metabolitos o-desmetilación, n-oxidación y alfa-hidroxilación. Sus metabolitos pueden ser libres o conjugados.

Vida media:

Sulfametoxazol:

Función renal normal: De 6 a 12 horas.

Estadío final de la insuficiencia renal: De 20 a 50 horas.

Trimetoprima:

Función renal normal: De 24 horas.

Pacientes anúricos: Hasta 20 a 50 horas.

Tiempo hasta la concentración sérica media máxima:

Sulfametoxazol: De 2 a 4 horas (oral).

Trimetoprima: De 1 a 4 horas (oral).

Tiempo hasta la concentración máxima en orina:

Sulfametoxazol: 0,5 horas.

Eliminación:

Sulfametoxazol:

El sulfametoxazol se elimina por vía renal a través de filtración glomerular con algo de secreción y reabsorción tubular tanto su forma activa como sus metabolitos. Su excreción aumenta con la orina alcalina; se excretan pequeñas cantidades en las heces, bilis, y otras secreciones corporales y leche materna. Se elimina con hemodiálisis.

Trimetoprima:

La trimetoprima también se elimina por vía renal, eliminándose en las primeras 24 horas, entre el 40-60 %, principalmente por filtración glomerular y secreción tubular; de esta cantidad, el 80-90 % se elimina sin cambios y el resto por metabolitos inactivos. Su excreción aumenta con la orina ácida y disminuye con la orina alcalina. Sólo pequeñas cantidades se eliminan por las heces (4 %), leche materna y bilis. La trimetoprima 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 trimetoprima de la sangre en caso de sobredosis.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2022.

