

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>CO-TRIMOXAZOL</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1, 2 ó 3 blísteres PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Grupo Empresarial Farmacéutico (QUIMEFA), Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	Empresa Laboratorios MedSol, Cuba.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	0688-3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de mayo 1980
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Sulfametoxazol	400,00 mg
Trimetoprima	80,00 mg
Lactosa monohidratada	73,170 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:

Se emplea en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al co – trimoxazol (combinación de la trimetoprima y sulfametoxazol).

Infecciones de los riñones y tracto urinario como son cistitis aguda y crónica, pielonefritis, uretritis y prostatitis. Su espectro de actividad antibacteriana a este nivel incluye a los agentes patógenos comunes con excepción de la *Pseudomonas aeruginosa*. Son sensibles la *Escherichia coli*, *Klebsiella – Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* y *Proteus morganii*.

Infecciones de las vías aéreas inferiores y superiores como otitis media aguda en niños debida a cepas sensibles 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, bronquiectasias, neumonía, faringitis, amigdalitis, tonsilitis y sinusitis.

Infecciones del tracto gastrointestinal como tifus y paratífus, disentería bacilar, gastroenteritis por cepas enterotoxigénicas de *E.coli*, 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.

Infecciones de los órganos sexuales femeninos y masculinos inclusive uretritis por gonococos, chancroide y linfogranuloma venéreo.

Infecciones de la piel y de las partes blandas como piodermas, furúnculos, abscesos e infecciones de heridas.

Otras infecciones bacterianas como osteomielitis aguda y crónica, brucelosis aguda, septicemias causadas por gérmenes sensibles, nocardiosis, toxoplasmosis, micetoma, blastomycosis.

Tratamiento de neumonía causada por *Pseudomonocystis carinii*, en pacientes inmunodeprimidos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la trimetoprima o a las sulfonamidas. Pacientes con anemia megaloblástica debido a deficiencias de folato. Embarazo. Lactancia. Discrasias sanguíneas. Cristaluria. Hematuria. Niños prematuros y recién nacidos durante las primeras semanas de vida (3 meses). Daño acentuado del parénquima hepático. Insuficiencia renal severa. Porfiria.

Pacientes con déficit congénito de glucosa – 6 – fosfato – deshidrogenasa. Contiene lactosa que está contraindicada en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de mala absorción a la glucosa y a la lactosa o déficit de lactosa.

**Precauciones:**

Tomar con un aporte suficiente de líquido después de la comida.

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

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

Pediatría: Aunque el sulfametoxazol en asociación con trimetoprima está indicado en el tratamiento de la otitis no está indicado para la profilaxis o el tratamiento prolongado, en ninguna edad.

Las sulfonamidas pueden producir anemia hemolítica en neonatos con deficiencia de la glucosa – 6 – fosfato (6 GDP) por lo que deberá emplearse con precaución en niños durante las primeras semanas de vida, si su empleo fuera estrictamente necesario. Emplear con precaución en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en niños mayores de un mes, toxoplasmosis congénita y tratamiento conjunto con pirimetamina.

No emplear en pacientes con posible deficiencia de ácido fólico, alergia grave o asma bronquial, terapia anticonvulsivante, síndrome de mala absorción y estado de mal nutrición.

En individuos con deficiencia de glucosa – 6 – fosfato puede aparecer hemólisis.

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

En caso de función renal limitada se debe adaptar la dosis de acuerdo con las normas posológicas especiales. En el tratamiento se deberá dar atención a una excreción urinaria suficiente.

**Advertencias especiales y precauciones de uso.**

El tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido en el momento en que se presenten los primeros síntomas de exantema o de otros efectos secundarios graves.

No emplear en el tratamiento de faringitis por estreptococos, debido a una mayor incidencia en los pacientes con tonsilofaringitis producidos por estreptococos beta – hemolíticos del grupo A por presentar una mayor incidencia de fallo bacteriológico.

En pacientes enfermos de SIDA con neumonía producida por *Pneumocystis carinii*. En estos pacientes debe administrarse con precaución, por la inmunodeficiencia que los hace no tolerables al co – trimoxazol, pudiendo presentarse en los mismos una alta incidencia de efectos adversos, como rash, fiebre, leucopenia, valores elevados de aminotransferasa, hipercalcemia e hiponatremia.

La trimetoprima puede ocasionar hipercalcemia por lo que debe vigilarse el potasio sérico.

Estados que predisponen a la deficiencia de folatos como alcoholismo, terapia anticonvulsiva, síndrome de mala absorción y malnutrición.

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio que puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

**Uso en embarazo y lactancia:**

Reproducción /Embarazo: Las sulfonamidas y la trimetoprima atraviesan la placenta, por lo que no deberá utilizarse en mujeres embarazadas.

Lactancia: Las sulfonamidas y la trimetoprima se excretan en la leche materna.

Las sulfonamidas pueden producir anemia hemolítica en neonato con deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (6 GDP) por lo que no deberá emplearse en niños menores de dos meses de edad.

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

El co-trimoxazol no debe usarse concomitantemente con:

Aminobenzoatos ya que éstos pueden ser absorbidos por las bacterias de manera preferencial respecto a las sulfonamidas, antagonizando de esta forma el efecto bacteriostático de las sulfonamidas.

Anestésicos (parenterales – locales) ya que la actividad antibacteriana de las sulfonamidas puede antagonizarse por los anestésicos locales tipo éster, los cuales se metabolizan a ácido amino benzoico o sus derivados.

Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona, anticonvulsivantes del grupo de la hidantoína, agentes antidiabéticos orales, metotrexato ya que pueden ser desplazados de los sitios de unión con proteínas y/o su metabolismo puede inhibirse por las sulfonamidas, provocando un aumento o prolongación de los efectos y/o la toxicidad;

Pueden ser necesarios ajustes en la dosis durante y después de la terapia con sulfonamidas.

La glizipida y la gliburida, debido a sus características de enlace no iónico, pueden no afectarse tanto como el resto de los antidiabéticos, no obstante se recomienda precaución con el uso concomitante. Los medicamentos que producen desplazamiento de los sitios de unión con proteínas pueden producir teóricamente concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato cuando se usan concomitantemente, aunque la significación clínica no se ha establecido.

Depresores de la médula ósea, ya que los depresores de la médula ósea con las sulfonamidas puede aumentar los efectos leucopénicos y/o trombocitopénicos; si se requiere el uso concomitante, debe considerarse la observación cuidadosa para detectar efectos mielotóxicos.

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos ya que el uso simultáneo a largo plazo de las sulfonamidas puede provocar la reducción de la confiabilidad del anticonceptivo y el aumento de la incidencia de sangramiento.

Hemolíticos ya que con las sulfonamidas puede aumentar el potencial para los efectos colaterales tóxicos.

Medicamentos hepatotóxicos, ya que con las sulfonamidas puede provocar un aumento de la incidencia de hepatotoxicidad; los pacientes deben ser controlados cuidadosamente, especialmente aquellos que siguen un tratamiento prolongado o con antecedentes de enfermedad hepática.

Metenamina o medicamentos que contienen metenamina, ya que en la orina ácida la metenamina se descompone al formaldehído, el cual puede formar un precipitado insoluble con determinadas sulfonamidas y puede aumentar también el peligro de cristaluria.

Fenilbutazona ya que los efectos de las pirazolonas pueden potenciarse cuando se usan concomitantemente con las sulfonamidas debido al desplazamiento de los sitios de unión con proteínas del plasma.

Penicilinas, puesto que las drogas bacteriostáticas pueden interferir en el efecto bactericida de las penicilinas en el tratamiento de la meningitis o en otras situaciones donde se necesita un efecto bactericida rápido.

Probenicida ya que disminuye la secreción tubular renal de las sulfonamidas cuando se usan concomitantemente, provocando el aumento y prolongación de las concentraciones séricas totales de sulfonamidas y/o de la toxicidad.

Sulfimpirazona ya que puede desplazar a las sulfonamidas de los sitios de unión con proteínas y causar una disminución de la excreción renal cuando se usan concomitantemente, provocando un aumento de las concentraciones séricas de las sulfonamidas y/o de la toxicidad, pueden necesitarse ajustes en la dosis durante y después del tratamiento con sulfimpirazona.

Vitamina K ya que los requerimientos de ésta puede aumentar en los pacientes que reciben sulfonamidas.

No usar simultáneamente con indometacina, pirimetamina, ciclosporina, sulfonilurea, dapsona, azatioprina, rifampicina, procainamida, amantadina y digoxina.

En pacientes encamados que han recibido como medicamento acompañante ciertos diuréticos, sobre todo tiazidas se ha observado una incrementada incidencia de trombopenias con púrpura.

**Efectos indeseables:**

El co – trimoxazol habitualmente es tolerado en la dosificación recomendada.

Discrasias sanguíneas: Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia megaloblástica, trombopenia, leucopenia, anemia hemolítica púrpura, hipoprotobinemia, pantiopenia, púrpura, neutropenia, metahemoglobinemia que se manifestaron de forma reversible después de suprimir el medicamento. En caso de carencia de glucosa – 6 – fosfato deshidrogenasa, puede acarrear también una hemólisis no dependiente de la dosis.

Eritema multiforme, erupciones multiforme, erupciones cutáneas generalizadas, necrosis epidérmica, urticaria, prurito, dermatitis exfoliativa, fiebre, edema periorbitario, fotosensibilidad, artralgia y en raras ocasiones edema angioneurótico, reacciones anafilactoides e infiltraciones pulmonares como en alveolitis eosinófila o alérgica; si tales síntomas se presentan de forma inesperada o se empeoran, hay que examinar de nuevo al paciente y pensar en una posible supresión del tratamiento.

Ocasionalmente náusea con o sin vómito, glositis, estomatitis, dolores abdominales, hepatitis, ictericia, diarrea, colitis pseudomembranosa y pancreatitis aguda.

Ocasionalmente cefalea, neuritis periférica, depresión mental, convulsiones, ataxia, alucinaciones, tinnitus, vértigo, insomnio, apatía, fatiga, debilidad muscular, nerviosismo, fiebre medicamentosa. En casos aislados casos de meningitis aséptica o síntomas similares a meningitis, que es rápidamente reversible después de suprimir el medicamento.

Puede aumentar la diuresis, especialmente en pacientes con edema cardíaco.

Son casos poco frecuentes con insuficiencia renal y cristaluria.

Exantemas yatrógenos: Estos son poco frecuentes, la mayoría de las veces ligera y rápidamente reversible después de suprimir el medicamento

**Posología y modo de administración:**

Posología:

Niños menores de 12 años: La dosificación infantil que se indica corresponde aproximadamente a una dosis diaria de 8 mg de trimetoprima y 40 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal en 24 horas.

En infecciones graves se puede aumentar una mitad de la dosis para niños. En infecciones crónicas, la duración del tratamiento dependerá de la respuesta obtenida y del criterio del médico.

Esquema de tratamiento:

3 meses hasta 5 meses:	1 cucharadita (5 mL) cada 12 horas
6 meses hasta 5 años:	2 cucharaditas (10 mL) cada 12 horas
6 años hasta 12 años:	4 cucharaditas (20 mL) cada 12 horas

La mayoría de los pacientes requieren un tratamiento durante 5 días cuando menos. Si no hay evidencia de mejoría clínica después de 7 días de tratamiento se sugiere revalorar al paciente. En caso de infecciones agudas se recomienda tomar durante por lo menos 5 días o hasta que existan por lo menos dos días completos sin molestias.

Normas posológicas especiales: En caso de función renal insuficiente:

Aclaración de creatinina	Esquema posológico
Mayor de 30 mL/min	Dosificación estándar
15 a 30 mL/min	La mitad de la dosificación estándar
Menor de 15 mL/min	No se recomienda su uso

Profilaxis y tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii*:

Tratamiento: De 15 a 20 mg/kg de trimetoprima/100 mg/kg de sulfametoxazol al día en dosis divididas cada 6 horas de 14 a 21 días.

Peso de los niños (kg)	Dosis cada 6 horas (cucharaditas)
---------------------------	--------------------------------------

8	2 (10 mL)
16	4 (20 mL)
24	6 (30 mL)
32	8 (40 mL)

Profilaxis: 150 mg/m<sup>2</sup> de trimetoprima/750 mg/m<sup>2</sup> de sulfametoxazol al día por vía oral divididas en dosis iguales dos veces al día, durante 3 días consecutivos a la semana. La dosis total diaria no debe exceder los 320 mg de trimetoprima/1600 mg de sulfametoxazol.

Área de superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis cada 6 horas (cucharaditas)
0,26	1 (5 mL)
0,53	2 (10 mL)
1,06	4 (20 mL)

### **Propiedades farmacodinámicas.**

#### **Mecanismo de acción:**

El sulfametoxazol es un antiséptico bacteriostático de amplio espectro, siendo un inhibidor competitivo de la utilización del ácido paraminobenzoico (PABA), en la síntesis de dihidrofolato por la célula bacteriana, lo que da lugar a un efecto bacteriostático.

La trimetoprima inhibe de manera reversible a la dehidrofolato reductasa (DHFR) bacteriana, enzima que convierte el dehidrofolato 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 inhibitoras, en particular timidina y timina, con objeto de obtener resultados confiables.

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

Gracias al efecto doble del co – trimoxazol se reduce al mínimo el peligro de un amplio desarrollo de resistencias. El efecto bactericida del co – trimoxazol "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:**

Oral – *Sulfametoxazol y Trimetoprima*: Se absorbe rápida y casi completamente (del 90 al 100 %) en el tracto gastrointestinal. La presencia de alimentos en el aparato digestivo no afecta la absorción. La biodisponibilidad es de 80 – 100 %.

#### **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 en las secreciones vaginales (hasta 3 veces las concentraciones séricas usuales).

**Trimetoprima:**

La trimetoprima se ha encontrado en bilis, humor en 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, el líquido amniótico y a los tejidos fetales donde alcanza concentraciones que se aproximan a las del suero materno.

Vol:

Trimetoprima: 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

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

Añadir agua a temperatura ambiente (previamente hervida durante 15 minutos) hasta la mitad del frasco. Agitar vigorosamente. Agregar agua hervida hasta la marca del frasco.

Volver a agitar.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 11 de septiembre 2104