

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CO-TRIMOXAZOL 200/40
Forma farmacéutica:	Polvo para suspensión oral
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar para 60 mL y un vaso dosificador.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIO FARMACÉUTICO "ROBERTO ESCUDERO", LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIO FARMACÉUTICO "ROBERTO ESCUDERO", LA HABANA, CUBA. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) PRODUCCIÓN POLVOS PARA SUSPENSIONES ORALES.
Número de Registro Sanitario:	M-16-224-J01
Fecha de Inscripción:	7 de diciembre de 2016
Composición:	
Cada cucharadita (5 mL) contiene:	
sulfametoxazol	200,000 mg
trimetoprim	40,000 mg
Aspartame	40,000 mg
Metabisulfito de sodio	5,000 mg
Lactosa monohidratada	97,500 mg
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 15 días
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 ° C. Protéjase de la luz. Producto reconstituido: 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 *Pneumocystis 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 (6 semanas). 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 intolerancia a la Lactosa.

Este producto contiene aspartame que está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones:

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 fosfatos deshidrogenasa (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 fosfatos deshidrogenasa 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.

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 Lactosa, tomar con precaución en pacientes con Diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Este producto contiene aspartame que está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

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

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

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, pancitopenia, 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 multiformes, 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.

Pueden aumentar la diuresis, especialmente en pacientes con edema cardíaco. Son casos poco frecuentes con insuficiencia renal y cristaluria.

Exantemas patógenos: Estos son poco frecuentes, la mayorías de las veces ligeros y rápidamente reversibles después de suprimir el medicamento.

Posología y método de administración:

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:	1/2 cucharadita (2,5 mL) cada 12 horas
6 meses hasta 5 años:	1 cucharaditas (5 mL) cada 12 horas
6 años hasta 12 años:	2 cucharaditas (10 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 *Pneumocystys 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.

<u>Peso de los niños</u> (kg)	<u>Dosis cada 6 horas</u> (cucharaditas)
8	1 (5 mL)
16	2 (10 mL)
24	3 (15 mL)
32	4 (20 mL)

Profilaxis: 150 mg/m² de Trimetoprima/750 mg/m² 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.

<u>Área de superficie corporal (m²)</u>	<u>Dosis cada 6 horas</u>
	(cucharaditas)
0,26	1/2 (2,5 mL)
0,53	1 (5 mL)
1,06	2 (10 mL)

Interacción 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 mismas.

Anestésicos (parenterales – locales), ya que se puede antagonizar la actividad antibacterianas de las sulfonamidas por los anestésicos locales tipo éster, los cuales se metabolizan a ácido aminobenzoico 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.

Sulfipirazona 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 sulfipirazona.

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, amantadita y digoxina.

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Reproducción /Embarazo: Las sulfamidas 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 fosfatos deshidrogenasa (6 GDP) por lo que no deberá emplearse en niños menores de dos meses de edad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El Co-trimoxazol puede dar lugar en algunos casos a que el paciente se sienta mareado, somnoliento, sienta insomnio, tenga alucinaciones o ruidos en los oídos. Asegúrese de no sufrir alguno de estos trastornos mientras toma Co-trimoxazol antes de conducir o manejar maquinaria potencialmente peligrosa.

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

En caso de sobredosificación se recomienda medidas generales de apoyo: ventilación adecuada. Lavado gástrico, procurar el vómito y la administración de fluidos intravenosos, si la función renal es normal. La acidificación de la orina acelera la excreción Trimetoprima, la alcalinización y la diuresis aceleran la excreción del Sulfametoxazol. Ambos son dializables.

Propiedades farmacodinámicas:

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, 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 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.

$V_{olD} =$

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 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 glucorónica en el hígado.

Trimetoprima: 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.

Trimetoprima:

Función renal normal: De 8,6 a 17 horas.

Pacientes anúricos: De 20 a 50 horas.

Cuando la depuración de la creatinina es inferior a 10 mL/minuto, la vida media aumenta en un factor de 1,5 a 3,0.

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 sangre:

1 a 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 o 3 días. Ninguno de los dos 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 Trimetoprima y de 1 a 5 mL/min con el Sulfametoxazol.

Los metabolitos del Sulfametoxazol carecen de actividad antibacteriana, los de la Trimetoprima poseen en parte actividad.

Sulfametoxazol:

Renal, por filtración glomerular, con secreción tubular. La excreción aumenta en orina alcalina; se excretan pequeñas cantidades en la 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.

Trimetoprima:

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.

En diálisis: 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.

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 Trimetoprima en niños es aproximadamente la mitad del tiempo en adultos, mientras que el de Sulfametoxazol no se diferencia significativamente.

La concentración del 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 20 -25 % de la concentración plasmática correspondiente. 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:

Modo de preparación: Agitar el frasco hasta observar que el polvo en su interior este totalmente separado del fondo y paredes del envase. Añadir agua a temperatura ambiente (previamente hervida) hasta la marca del frasco. Agitar vigorosamente durante 30 segundos. Rectificar visualmente que el líquido se encuentre a la marca del frasco, si no, adicionar agua hasta la marca. Agitar para unificar contenido.

El producto reconstituido conservará su potencia 15 días almacenado por debajo de 30°C y protegido de la luz.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2017.