
Bactrim[®]

Sulfametoxazol + Trimetoprima

400 mg + 80 mg - Comprimidos



1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Antibacteriano de uso sistémico

1.2 Vía de administración

Administración oral

1.3 Forma farmacéutica

Comprimidos

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Bactrim 400 mg + 80 mg comprimidos contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Bactrim está indicado para adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años de edad en los siguientes casos:

- ✓ Infección del tracto urinario superior.
- ✓ Infección no complicada del tracto urinario inferior.
- ✓ Prostatitis.
- ✓ Infecciones severas de las vías urinarias.
- ✓ Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- ✓ Shigelosis.
- ✓ Fiebre tifoidea y paratifoidea.
- ✓ Profilaxis y tratamiento de infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*, especialmente en pacientes severamente inmunocomprometidos.

Se debe considerar las guías oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos y la prevalencia de resistencia local.

2.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe continuarse hasta que el paciente esté libre de síntomas durante dos días y normalmente no debe exceder los siete días. En infecciones fulminantes puede ser aumentado en un 50% en todos los grupos etarios.

Dosis Estándar

– Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis es 2 comprimidos de Bactrim en la mañana y por la noche.

– Niños de 6 a 12 años:

La dosis habitual es de 1 comprimido de Bactrim en la mañana y por la tarde.

Las exacerbaciones de la bronquitis en pacientes crónicos que no responden adecuadamente luego de 5 a 7 días de tratamiento con Bactrim requieren nueva evaluación, después de lo cual deber ser considerado otro tratamiento terapéutico.

– Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:

La dosis indicada es de 1-2 comprimidos de Bactrim una vez al día.

– Tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:

20 mg de Trimetoprima y 100 mg de Sulfametoxazol por Kg por día en dos o más dosis. El objetivo es lograr una concentración en suero de Trimetoprima >5 µg/mL,

Insuficiencia renal:

En la insuficiencia renal, la dosis prescrita debe ser de acuerdo con el siguiente esquema:

Clearance de Creatinina Valor normal 60-120 mL/ min	Creatinina Sérica Valor normal 45-115 µmoles/ L	Dosificación en insuficiencia renal
> 30 mL/ min.	< 320 µmoles/ L	Dosificación para pacientes con función renal normal.
15 – 30 mL/ min.	320 – 405 µmoles/ L	2 comprimidos cada 12 horas durante 3 días y luego 2 comprimidos cada 24 horas, siempre y cuando lo permitan los ensayos de control.
< 15 mL/ min.	405 µmoles/ L	Solo puede administrarse a pacientes que reciben tratamiento regular para diálisis: 2 comprimidos cada 24 horas siempre que lo permitan los ensayos de control.

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <30 mL/ min), la concentración total de Sulfametoxazol en plasma debe determinarse cada tercer día de tratamiento 12 horas después de la última dosis. El tratamiento con Bactrim debe interrumpirse si la concentración total en plasma de Sulfametoxazol excede 600 µmoles/ L. Cuando la concentración total es de menos de 500 µmoles/ L (por ejemplo, en pacientes con hemodiálisis), el tratamiento puede continuar y se debe hacer análisis de control cada tercer día. No se recomienda diálisis peritoneal en pacientes con clearance mínimo luego de la administración de Sulfametoxazol + Trimetoprima.

2.3 Contraindicaciones

- ✓ Hipersensibilidad a la Sulfametoxazol + Trimetoprima o cualquiera de los excipientes.
- ✓ Daño hepático severo, discrasias sanguíneas (hematopoyesis megaloblástica).
- ✓ No debe administrarse a niños menores de 6 semanas (véase la sección 2.6 Embarazo y lactancia).
- ✓ No debe administrarse a pacientes con clearance de creatinina <15 mL/ min (véase la sección 2.2), a menos que el paciente esté en tratamiento regular de hemodiálisis.
- ✓ Bactrim no se debe administrar con dofetilida (véase la sección 2.5).

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener precaución en la insuficiencia renal, sospechada o confirmada, deficiencia de folato, deshidratación, desnutrición o vejez, y en alergia severa y asma bronquial.

Para minimizar el riesgo de efectos secundarios del tratamiento debe ser lo más corto posible. El tratamiento debe interrumpirse si hay presencia de sarpullido en la piel.

Han sido reportados, con el uso de Sulfametoxazol y Trimetoprima, reacciones de la piel del tipo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), erupción cutánea inducida por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) potencialmente mortales.

Los pacientes deben ser informados de los posibles signos y síntomas cutáneos y deben ser monitoreados estrechamente por dichas reacciones en la piel. El mayor riesgo de SJS, TEN y DRESS es desarrollado durante las primeras semanas. Interrumpir el tratamiento con Bactrim si se producen síntomas o signos de SJS, TEN o DRESS (por ejemplo, erupción progresiva de la piel, a menudo con ampollas o daño de la mucosa).

El diagnóstico precoz y la retirada inmediata del fármaco sospechoso de causar los síntomas descritos, da los mejores resultados para prevenir la progresión de SJS, TEN o DRESS. Una pronta retirada significa generalmente mejor pronóstico.

Si un paciente ha desarrollado SJS, TEN o DRESS con el uso de Sulfametoxazol y Trimetoprima, el paciente nunca deberá ser tratado nuevamente con Sulfametoxazol y Trimetoprima.

Se debe tener precaución especial al prescribir Bactrim a pacientes con edad avanzada. En particular, debe ser considerada la posibilidad de insuficiencia renal y/o hepática, y se debe ajustar la dosis en consecuencia para insuficiencia renal (véase la sección 2.2 Posología y forma de administración). La frecuencia de reacciones adversas se incrementa en pacientes con edad avanzada. El riesgo parece estar relacionado con la dosis y aumenta con la duración del tratamiento.

Se recomiendan análisis de sangre más frecuentes a intervalos semanales en el tratamiento de pacientes ancianos y en pacientes con predisposición a la deficiencia de folato. Se debe considerar el suplemento de folato durante el tratamiento prolongado con dosis altas de Bactrim.

Los pacientes con insuficiencia renal severa (es decir, clearance de creatinina de 15-30 mL/min) que reciben Sulfametoxazol y Trimetoprima, deben ser controlados cuidadosamente si presentan signos y síntomas de toxicidad, tales como náuseas, vómitos, e hiperpotasemia.

Debe mantenerse diuresis adecuada durante el tratamiento. Es rara la evidencia de cristaluria *in vivo*, aunque se han observado cristales de sulfamida en orina enfriada de los pacientes. En pacientes desnutridos el riesgo de cristaluria está elevado.

Durante el tratamiento a largo plazo, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. El seguimiento debe consistir en un control regular de los parámetros clínicos y de laboratorio, incluyendo hematología, química sanguínea y pruebas de función hepática. Los cambios introducidos por la falta de disponibilidad de ácido fólico pueden invertirse mediante la administración de ácido fólico (leucovorina) 5-10 mg/día, sin deterioro del efecto antibacteriano.

Durante el tratamiento concomitante a largo plazo con fármacos antiepilépticos, por ejemplo, fenitoína, primidona, barbitúricos, debe ser determinado el contenido de ácido fólico. Cabe señalar que las anomalías en el metabolismo del ácido fólico pueden ocurrir incluso sin la reducción del ácido fólico en el suero.

Se ha demostrado que las altas dosis de Trimetoprima prescritas a los pacientes con neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* induce un incremento progresivo pero reversible en la concentración de potasio en suero. Mientras que el tratamiento con las dosis recomendadas puede causar hiperpotasemia en pacientes con trastorno metabólico de potasio, insuficiencia renal o hiperpotasemia inducida cuando se administran simultáneamente otros medicamentos. (Véase sección 2.5). Se justifica un control estrecho del potasio en suero en estos pacientes.

Bactrim puede causar hemólisis en algunos pacientes sensibles con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, pero esto no parece estar relacionada a la dosis.

Se puede producir diarrea/colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*. Los pacientes con diarrea deben ser controlados cuidadosamente.

Bactrim no debe administrarse a pacientes con riesgo conocido o sospecha de porfiria aguda.

Las sulfonamidas, incluyendo Bactrim, pueden inducir aumento de la diuresis especialmente en pacientes con edema de origen cardíaco (véase la sección 2.8).

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Trimetoprima es un inhibidor del transportador catiónico orgánico 2 (OCT2), MATE1 y MATE2-K y es un inhibidor débil del CYP2C8. Sulfametoxazol es un inhibidor débil de CYP2C9.

Fármacos transportados por OCT2, MATE1 y/o MATE2-K

La exposición sistémica a los fármacos que son transportados por OCT2, MATE1 y MATE2-K puede aumentar cuando se usa de forma concomitante con Sulfametoxazol + Trimetoprima. Los ejemplos incluyen dofetilida, amantadina, memantina, metformina y lamivudina.

Sulfametoxazol y Trimetoprima no se deben utilizar en conjunto con dofetilida (véase la sección 2.3). Existen datos demostrando que Trimetoprima inhibe la excreción renal de dofetilida. Trimetoprima 160 mg en combinación con Sulfametoxazol 800 mg se suministró 2 veces al día con dofetilida 500 microgramos 2 veces al día durante 4 días, lo que resultó en un aumento del AUC de dofetilida en un 103% y la $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 93%. Dofetilida puede causar arritmia ventricular grave asociada con la prolongación del intervalo QT, incluyendo torsades de pointes, que está directamente relacionado con las concentraciones plasmáticas de dofetilida.

Los pacientes que reciben amantadina y memantina podrían tener un mayor riesgo de efectos secundarios neurológicos tales como delirio y mioclonos.

El uso concomitante de Trimetoprima (200 mg 2 veces al día) y metformina aumentó el AUC de metformina en aproximadamente 30% - 40%. El significado clínico de este aumento es desconocido.

Lamivudina

Trimetoprima ha reportado inhibición de la excreción renal y aumento de la concentración en sangre de lamivudina.

Fármacos metabolizados por CYP2C8

La exposición sistémica a los fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8 puede aumentar cuando se administra con Sulfametoxazol + Trimetoprima. Los ejemplos incluyen paclitaxel, amiodarona, dapsona, repaglinida, rosiglitazona y pioglitazona.

Paclitaxel y amiodarona tienen una ventana terapéutica estrecha, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante con Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Tanto dapsona como Sulfametoxazol + Trimetoprima pueden causar metahemoglobinemia y son posibles tanto reacciones farmacocinéticas como farmacodinámicas. Se debe comprobar la metahemoglobinemia de los pacientes que reciben dapsona y Sulfametoxazol + Trimetoprima. Si es posible, se deben considerar tratamientos alternativos.

Los pacientes que reciben repaglinida, rosiglitazona o pioglitazona, deben ser revisados regularmente por hipoglucemia.

Fármacos metabolizados por CYP2C9

La exposición sistémica a los fármacos metabolizados principalmente por CYP2C9 aumenta con el tratamiento concomitante con Sulfametoxazol + Trimetoprima. Los ejemplos incluyen cumarinas (warfarina, acenocumarol, femprocumona), fenitoína y sulfonilurea (glibenclamida, gliclazida, glipizida, clorpropamida, y tolbutamida).

La coagulación debe ser monitoreada en pacientes que reciben cumarinas.

Trimetoprima inhibe el metabolismo de la fenitoína. Después del tratamiento con fenitoína, la vida media estándar de Sulfametoxazol + Trimetoprima aumentó en un 39% y su clearance disminuyó en un 27%. Los pacientes que reciben fenitoína deben ser monitoreados para detectar signos de toxicidad por fenitoína

Interacciones farmacodinámicas e interacciones con mecanismo desconocido

Clozapina

Debe ser evitado el tratamiento concomitante con clozapina, un fármaco que tiene un posible potencial de causar agranulocitosis.

Ciclosporina

Se ha observado deterioro reversible de la función renal en pacientes con trasplante renal que reciben tratamiento concomitante con Sulfametoxazol + Trimetoprima y ciclosporina.

Tacrolimus

El tratamiento concomitante con tacrolimus puede aumentar el riesgo de reacciones adversas nefrotóxicas. Por lo tanto, los pacientes que reciben Sulfametoxazol + Trimetoprima con tacrolimus deben ser monitoreados por función renal.

Digoxina

Puede ocurrir aumento de los niveles de digoxina en sangre por el uso concomitante con Bactrim, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Los niveles séricos de digoxina deben ser monitoreados.

Zidovudina

Es conocido que zidovudina, y menos comúnmente Sulfametoxazol + Trimetoprima, inducen eventos adversos hematológicos. Por lo tanto, existe la posibilidad de un efecto farmacodinámico excesivo. Se debe comprobar, en los pacientes que reciben terapia de combinación con Sulfametoxazol + Trimetoprima y zidovudina, la toxicidad hematológica y pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Azatioprina y Mercaptopurina

El tratamiento concomitante con azatioprina o mercaptopurina puede aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos, especialmente en pacientes que reciben Sulfametoxazol + Trimetoprima por mucho tiempo o que tienen un mayor riesgo de deficiencia de ácido fólico. Por lo tanto, deben ser consideradas alternativas a Sulfametoxazol + Trimetoprima, en pacientes que reciben azatioprina o mercaptopurina. Si Sulfametoxazol + Trimetoprima es suministrado en combinación con azatioprina o mercaptopurina, los pacientes deben ser monitoreados para detectar toxicidades hematológicas.

Fármacos inductores de hiperpotasemia

Debido a los efectos ahorradores de potasio de Sulfametoxazol + Trimetoprima se debe tener precaución cuando Sulfametoxazol + Trimetoprima es suministrado con otros fármacos que pueden aumentar el potasio sérico tales como los inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio y prednisolona. Se recomienda el monitoreo periódico del potasio sérico, especialmente en pacientes con trastornos subyacentes de potasio, insuficiencia renal o pacientes que reciben altas dosis de Sulfametoxazol + Trimetoprima (véase la sección 2.4). Se espera que la prednisolona reduzca la incidencia de hiperpotasemia causada por Trimetoprima por efecto mineralocorticoide ejercido sobre los túbulos distales como resultado del tratamiento con glucocorticoides en kaliuresis transitoria aguda. En un estudio retrospectivo, sin embargo, 39% de los pacientes tratados con Sulfametoxazol + Trimetoprima más prednisolona desarrollaron hiperpotasemia, versus 0% (ninguno) de los pacientes tratados con Sulfametoxazol + Trimetoprima solo. Los autores plantearon la hipótesis de que el aumento de la incidencia de hiperpotasemia podría estar relacionado con el efecto catabólico de prednisolona concomitante en pacientes con excreción renal de potasio causada por Trimetoprima.

Anticonceptivos

Algunos antibióticos son raramente capaces de reducir el efecto de la píldora al interferir con la hidrólisis bacteriana de esteroides en el intestino y por lo tanto la reabsorción de esteroides no conjugados y así los niveles plasmáticos de esteroide activo. Existen estudios negativos con Sulfametoxazol + Trimetoprima, sin embargo, existe poco material al respecto.

Metotrexato

Las sulfonamidas, incluyendo Sulfametoxazol, pueden inhibir la unión de proteínas y el transporte renal de metotrexato reforzando con ello su efecto. Se han producido casos de pancitopenia con la combinación de Trimetoprima y metotrexato. Trimetoprima tiene una baja afinidad por el dihidrofolato humano, pero puede

aumentar la toxicidad del metotrexato, especialmente en la presencia de otros factores de riesgo tales como edad avanzada, hipoalbuminemia, insuficiencia renal y la reducción de reserva en médula ósea en pacientes que reciben altas dosis de metotrexato. Los pacientes de alto riesgo deben ser tratados con ácido fólico o leucovorina para contrarrestar los efectos del metotrexato sobre la hematopoyesis.

Antidepresivos tricíclicos

Sobre la base de informes aislados no se puede excluir la reducción de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos cuando se administran con Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Pirimetamina

Informes ocasionales sugieren que los pacientes que reciben profilaxis para la malaria con pirimetamina en dosis superiores a 25 mg por semana pueden desarrollar una anemia megaloblástica con tratamiento concomitante con la combinación de Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Tiazidas

Parece que hay un mayor riesgo de trombocitopenia en pacientes de edad avanzada que toman diuréticos, principalmente tiazidas. Las plaquetas deben ser controladas en pacientes que reciben diuréticos.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La trimetoprima y el sulfametoxazol atraviesan la placenta. No se ha establecido la seguridad de uso durante el embarazo. Trimetoprima y sulfametoxazol deben evitarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que el beneficio para la madre supere el potencial riesgo para el feto.

Un estudio de observación de más de 165000 embarazos en la cohorte de embarazos de Quebec encontró un riesgo 2,72 veces mayor de aborto espontáneo en mujeres tratadas con trimetoprim en combinación con sulfametoxazol antes de la semana de embarazo en comparación con ninguna.

Uso de antibióticos durante el mismo período. Un estudio de observación de más de 930000 embarazos en Dinamarca encontró un riesgo 2.04 veces mayor de aborto involuntario después de la exposición de trimetoprima durante el primer trimestre, que es 1.41 veces mayor que sin el uso de antibióticos durante el mismo período.

Las sulfonamidas, cuando la madre es tratada durante el último mes de embarazo, pueden causar ictericia nuclear en los niños durante el primer mes de vida por desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina plasmática. (véase la sección 3.2).

Trimetoprima puede interferir con el metabolismo del ácido fólico y en experimentos con animales se ha demostrado que dosis muy altas de Sulfametoxazol + Trimetoprima suministrados durante la organogénesis puede producir efectos teratogénicos del tipo antagonista del ácido fólico. Se recomienda que las mujeres embarazadas o mujeres que planean quedar embarazadas, deben recibir 5 mg de ácido fólico al día durante su tratamiento con Bactrim.

Lactancia materna

Trimetoprim y sulfametoxazol se excretan en la leche humana. Aunque la cantidad de Bactrim que el lactante ingiere es poco (véase la sección 3.2), la necesidad de tratamiento de la madre Con SMZ / TMP y los beneficios de la lactancia materna se comparan con los riesgos potenciales para el bebé. Se recomienda

precaución especial en los bebés prematuros y en los niños con déficit de G-6-PD, que tienen un mayor riesgo de ictericia.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos, pero se espera que Bactrim no tenga ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

2.8 Reacciones adversas

Los efectos secundarios más comunes son erupciones en la piel y trastornos gastrointestinales.

Reacciones severas de la piel (reacciones adversas cutáneas severas, cicatrices); Se han repostado síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (véase la sección 2.4).

Reacciones adversas reportadas en la población general de pacientes tratados con Sulfametoxazol + Trimetoprima

Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100, < 1/10	Poco Frecuente ≥1/1 000, < 1/100	Raro ≥1/10 000, < 1/1 000	Muy Raro <1/10 000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones por hongos tales como candidiasis			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, anemia hemolítica/autoinmune, anemia aplásica	Agranulocitosis, pancitopenia, metahemoglobinemia	

Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100, < 1/10	Poco Frecuente ≥1/1 000, < 1/100	Raro ≥1/10 000, < 1/1 000	Muy Raro <1/10 000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad del sistema inmunitario tales como fiebre, edema angineurótico, reacciones anafilácticas y enfermedad del suero. Periarteritis nodosa	
Trastornos de metabolismo y nutrición			Hipoglucemia	Aumento de potasio sérico	
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		Convulsiones	Neuropatía (incluyendo neuritis periférica y parestesia)	Meningitis aséptica o síntomas similares a meningitis, ataxia	
Trastornos oculares				Uveítis	
Trastornos de oído y laberinto				Tinnitus, vértigo	
Trastornos cardíacos				Miocarditis alérgica	
Trastornos vasculares				Púrpura y púrpura de Henoch- Schoenlein	Vasculitis, poliarteritis nodosa
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, colitis pseudomembranosa	Estomatitis, glositis		Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas	Aumento de bilirrubina. Hepatitis	Colestasis	Necrosis hepática	Síndrome de desgaste del conducto biliar

Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100, < 1/10	Poco Frecuente ≥1/1 000, < 1/100	Raro ≥1/10 000, < 1/1 000	Muy Raro <1/10 000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Eventos de erupción cutánea, dermatitis exfoliativa, erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, eritema, prurito	Urticaria		Fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), erupción cutánea inducida por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	
Trastornos del sistema musculoesquelético				Rabdomiólisis	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Elevación de nitrógeno de urea en sangre y creatinina sérica	Insuficiencia renal	Cristaluria	Nefritis intersticial, aumento de diuresis (Véase la sección 2.4)	
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino				Infiltración pulmonar, tos, falta de aliento	
Trastornos y síntomas en el sitio de administración			Dolor venoso y flebitis		
Encuestas					Hiperpotasemia, hiponatremia

Descripción de eventos adversos seleccionados

La mayoría de los cambios hematológicos observados fueron leves, asintomáticos, y reversibles al suspender el tratamiento.

Al igual que con todos los medicamentos pueden ocurrir reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad a los ingredientes del fármaco. Los eventos adversos cutáneos más comúnmente observados con Bactrim han sido generalmente leves y rápidamente reversibles tras la interrupción del fármaco.

Altas dosis de Trimetoprima suministradas a pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* inducen un aumento progresivo y reversible, en la concentración de potasio sérico en un gran número de pacientes. También a las dosis recomendadas Trimetoprima puede provocar hiperpotasemia en pacientes con trastorno de metabolismo de potasio, insuficiencia renal o cuando son administrados simultáneamente otros fármacos inductores de hiperpotasemia (véase la sección 2.4).

Efectos secundarios de Bactrim en pacientes infectados por VIH:

Los pacientes infectados con el VIH tienen un espectro de efectos secundarios similar al resto de la población de pacientes. Sin embargo, se producen algunos efectos secundarios con una mayor frecuencia y con otros síntomas clínicos. Estas diferencias se relacionan con las siguientes clases de órganos:

Sistema de Órganos	Muy comunes ≥1/10	Comunes ≥1/100, < 1/10	Poco Comunes ≥1/1 000, < 1/100
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia		
Trastornos de metabolismo y nutrición			Hipoglucemia
Trastornos gastrointestinales	Anorexia, náusea, vómito, diarrea		Estomatitis, glositis, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas		
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Erupción maculopapular, generalmente con picazón, prurito		
Trastornos generales o síntomas en el sitio de administración	Fiebre (generalmente asociada con erupción maculopapular)		
Encuestas	Hiperpotasemia		Hiponatremia

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de que el medicamento está aprobado. Esto hace que sea posible monitorear de forma continua la relación riesgo – beneficio del fármaco. Se les

pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a la Autoridad Nacional del Medicamento (Digemid)

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

Síntomas

Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, reacciones cutáneas, cristaluria, hematuria, oliguria, anuria, metahemoglobinemia, cianosis, trastornos hepáticos, trastornos del SNC.

La administración prolongada de dosis alta puede suprimir la función de la médula ósea que se manifiesta como trombocitopenia o leucopenia, y otras discrasias sanguíneas producidas por la deficiencia de ácido fólico.

Tratamiento

Prevención de la absorción continuada, diuresis forzada, alcalinización de la orina, hemodiálisis para la anuria. Hemograma, electrolitos, supervisión de función hepática, medición de cantidad de orina, así como existe riesgo de oliguria y anuria. Administración de calcio para prevenir cambios en las células sanguíneas. Administración de metiltionina dada la metahemoglobinemia severa

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano para uso sistémico, código ATC: J01EE01

Mecanismo de acción

Sulfametoxazol es una sulfonamida que inhibe competitivamente la síntesis de ácido fólico bacteriano. La Trimetoprima es una pirimidina e inhibe específicamente el dihidrofolato del microorganismo. La combinación de Sulfametoxazol + Trimetoprima bloquea por lo tanto dos etapas sucesivas en el metabolismo del ácido fólico y la síntesis microbiana de purina, ARN, y ADN, es interrumpida de esta manera. Esta forma de bloqueo secuencial significa un efecto bactericida *in vitro* de la combinación en concentraciones a las cuales los componentes activos por si solos tienen únicamente un efecto bacteriostático. El mecanismo obstaculiza el desarrollo de la resistencia y permite que la combinación sea a menudo eficaz versus organismos que son resistentes a cualquiera de los componentes.

Espectro antibacteriano

Sensible	✓ <i>Staphylococcus aureus</i> y estafilococos coagulasa negativo ✓ <i>Streptococo</i>, <i>neumococo</i>, y <i>enterococos</i> ✓ <i>Listeria</i> ✓ <i>Moraxella catarrhalis</i> ✓ <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>parainfluenzae</i> ✓ <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Serratia</i> och <i>Hafnia</i> ✓ <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> ✓ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ✓ <i>Clamidia</i>.
Intermedio	✓ <i>Haemophilus ducreyi</i> ✓ <i>Providencia</i> ✓ <i>Acinetobacter</i> ✓ <i>Aeromonas hydrophilia</i>.

Resistente	✓ <i>Pseudomonas</i> ✓ <i>Legionella</i> ✓ Bacterias anaerobias incluyendo <i>Clostridium difficile</i> ✓ Micoplasma.
------------	--

Se produce resistencia (1–10%) de estreptococos, neumococos, y estafilococos, y es común (>10%) en *Haemophilus influenzae* y bacterias Gram negativas entéricas.

Además de su efecto antibacteriano Sulfametoxazol + Trimetoprima tiene efecto versus *Pneumocystis jirovecii*.

Existe resistencia cruzada entre Trimetoprima y sulfamidas, pero no con otros antibióticos.

Mecanismo de resistencia

Adquirida, resistencia por plásmido transmitida tanto a Sulfametoxazol y Trimetoprima, y se produce principalmente en especies de bacterias entéricas Gram negativas. Resistencia alternativa a la sulfa debido a la producción de dihidropteroato insensible a las sulfonamidas, mientras que la resistencia a Trimetoprima es generalmente debida a la producción de dihidrofolato reductasa alternativa resistente a Trimetoprima. La resistencia aislada solo a la sulfa, o a ambos Trimetoprima y sulfa ocurre, mientras que la resistencia aislada a Trimetoprima y sensible a la sulfa es muy inusual.

Desarrollo de resistencia

La resistencia puede variar geográficamente y la información acerca de la situación de la resistencia local debe ser obtenida a través de un laboratorio local de microbiología.

Puntos de corte para las pruebas de sensibilidad

Los puntos de ruptura de la Mínima Concentración Inhibitoria del “Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana” (EUCAST) son:

	MIC (µg/mL) ^a	
	Sensibles ≤	Resistente >
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^b	4	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
<i>Enterococcus</i> spp. ^c	0,032	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupo A, B, C y G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,5	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,06	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	0,25	0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	1

^aSulfametoxazol y Trimetoprima en relación 19 a 1.

^bLos puntos de ruptura se basan en dosis altas, ≥ 240 mg Trimetoprima y de 1.2 g de Sulfametoxazol administrados dos veces al día.

La actividad de Sulfametoxazol y Trimetoprima está clara versus enterococos, por lo tanto, la población natural se clasifica como sensibilidad intermedia.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Sulfametoxazol y Trimetoprima son rápida y completamente absorbidos en el tracto gastrointestinal superior luego de la administración oral y la biodisponibilidad oral absoluta es aproximadamente el 100% para las dos sustancias. Las concentraciones séricas de Sulfametoxazol y Trimetoprima son las mismas si los dos componentes se administran juntos o por separado. Las concentraciones máximas en suero de Bactrim son alcanzadas dentro de las 2 a 4 horas luego de la administración oral. La vida media es de 11 horas para Sulfametoxazol y de 10 horas para Trimetoprima. Las concentraciones séricas de ambos fármacos tras la dosificación repetida administrando 6,5 (5,2-10,3) micromoles /L equivalen a 1,9 (1,5-3,0) microgramos/mL (Trimetoprima) y 225 (150-300) micromoles /L que equivalen a 56 (37,5-75) microgramos/ mL (Sulfametoxazol). Estas concentraciones séricas superan los valores de MIC bacteriana del margen real.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 1,6 L/kg para Trimetoprima y de aproximadamente 0,2 L/kg para Sulfametoxazol. La unión a proteínas plasmáticas es de 37% para Trimetoprima y de 62% para Sulfametoxazol.

Sulfametoxazol y Trimetoprima se encuentran en forma libre en el suero, unidos a proteínas, y metabolizados. Las concentraciones tisulares de Trimetoprima son generalmente mayores que las concentraciones plasmáticas correspondientes. Se alcanzan concentraciones particularmente altas en el tejido pulmonar y renal.

La concentración de Trimetoprima en la secreción biliar, fluido prostático, saliva y esputo, por ejemplo, exceden las concentraciones correspondientes en plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son adecuadas para el efecto antibacteriano. La concentración de Sulfametoxazol activo en el líquido cefalorraquídeo, bilis y esputo es de aproximadamente 30% de la concentración plasmática. En los seres humanos se detecta Sulfametoxazol y Trimetoprima en tejidos fetales (placenta, hígado, pulmón), en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico, lo que indica que ambos fármacos atraviesan la barrera placentaria. En general, las concentraciones de Trimetoprima en el feto son similares a las concentraciones de Trimetoprima de la madre y ligeramente inferiores para el caso del Sulfametoxazol (véase la sección 2.6).

Ambas sustancias se excretan en la leche materna. Las concentraciones en la leche materna humana son similares a las concentraciones plasmáticas de la madre para Trimetoprima y ligeramente inferiores para Sulfametoxazol (véase la sección 2.6).

Metabolismo

Alrededor del 30% de Trimetoprima es metabolizado. Los resultados de un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, sugieren que los CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 son principalmente responsables del metabolismo de Trimetoprima. Los principales metabolitos de la Trimetoprima son 1- y 3-óxido, además de 3- y 4- hidroxil derivados; ciertos metabolitos son microbiológicamente activos. Alrededor de 80% de la dosis de Sulfametoxazol se metaboliza en el hígado, principalmente a un derivado N₄-acetilo ($\approx$ 40% de la dosis) y en menor grado se da la conjugación con una porción glucurónido. Sulfametoxazol también sufre metabolismo oxidativo que conduce a la formación de la hidroxilamina catalizado por el CYP2C9.

Eliminación

Las vidas medias de los dos componentes son iguales (una media de 11 horas para Sulfametoxazol y 10 horas para Trimetoprima).

Sulfametoxazol y Trimetoprima se excretan por vía renal por filtración glomerular, Trimetoprima también por el túbulo. Sulfametoxazol es excretado como sustancia activa sin cambio en aproximadamente 20%, mientras que alrededor del 60% es acetilado y aproximadamente 15% se excreta en forma de glucurónido. Aproximadamente dos tercios de Trimetoprima se excreta como forma activa sin cambio. El clearance plasmático total de Trimetoprima es 1,9 mL/min/kg y para Sulfametoxazol 0,32 mL/min/kg. Una pequeña porción de cada sustancia se elimina en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de ambos componentes de Bactrim, Sulfametoxazol y Trimetoprima, es dependiente de la edad en la población pediátrica con función renal normal. Aunque la eliminación de Sulfametoxazol y Trimetoprima se reduce en los recién nacidos durante los dos primeros meses en adelante tanto Sulfametoxazol como Trimetoprima muestran una eliminación superior con un clearance corporal más alto y vida media más corta. Las diferencias son más evidentes en los niños pequeños (> 1,7 meses hasta los 24 meses) y disminuye a medida que avanza la edad, en comparación con niños pequeños (1 a 3,6 años), niños (7,5 años y <10 años) y adultos (véase la sección 2.2).

Ancianos

Ya que Trimetoprima se excreta en gran parte sin cambio por vía renal, y dado que disminuye el clearance fisiológico de la creatinina con la edad, se espera una reducción del clearance renal y del clearance total de Trimetoprima. La farmacocinética de Sulfametoxazol debe estar menos afectada por la edad ya que el clearance renal de Sulfametoxazol representa solo el 20% del clearance total de este.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-30 mL/min) la vida media de ambas sustancias es prolongada y se requiere ajuste de dosis (véase la sección 2.2).

La diálisis peritoneal ambulatoria continua o intermitente no contribuye significativamente a la eliminación de Sulfametoxazol y Trimetoprima. Sulfametoxazol y Trimetoprima se eliminan significativamente durante la hemodiálisis y la hemofiltración. Se ha propuesto el aumento de la dosis de Sulfametoxazol y Trimetoprima en un 50% luego de cada tratamiento de hemodiálisis. En niños con insuficiencia renal (clearance de creatinina <30 mL/min) el clearance de eliminación renal es reducido y la vida media es extendida. La dosis de Sulfametoxazol y Trimetoprima debe basarse en la función renal de estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de Sulfametoxazol y Trimetoprima en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no parece ser significativamente diferente de la observada en sujetos sanos.

Pacientes con fibrosis quística

El clearance metabólico de Sufametoxazol y el clearance renal de Trimetoprima están elevados en pacientes con fibrosis quística. Por consiguiente, el clearance total está elevado y se reduce la vida media plasmática para cada sustancia.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hay información disponible.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- ✓ Docusato de sodio

- ✓ Povidona
- ✓ Estearato de magnesio
- ✓ Almidón glicolato de sodio Tipo A

4.2 Incompatibilidades

Ninguna relevante

4.3 Período de validez

60 meses.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Manténgase a temperaturas inferiores a 30°C.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/ (PVC) incoloro en cajas conteniendo 20 o 24 comprimidos.

4.6 Precauciones especiales de eliminación

No hay requisitos especiales.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de Revisión: Febrero - 2019

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
