

FICHA TÉCNICA

Bactrim®

Sulfametoxazol 200 mg + Trimetoprima 40 mg / 5mL
Suspensión oral

COMPOSICIÓN

Cada 5mL de suspensión oral contiene:

Sulfametoxazol..... 200 mg

Trimetoprima 40 mg

Excipientes.....c.s.p

INDICACIONES

Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior; infecciones del tracto urinario y renal; infecciones del tracto genital; infecciones del tracto gastrointestinal; infecciones de piel y heridas; septicemias y otras infecciones causadas por organismos sensibles.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Niños menores de 12 años

6 a 12 años: 5 a 10 mL **Bactrim® Suspensión oral** cada doce horas

2 a 5 años: 2.5 a 5 mL **Bactrim® Suspensión oral** cada doce horas

Menores de 2 años: 2.5 mL **Bactrim® Suspensión oral** cada doce horas.

Estas cantidades se aproximan a una dosis de 6 mg / kg de trimetoprima al día más 30 mg / kg de sulfametoxazol al día. Para infecciones graves, la dosis puede aumentarse en un 50%.

Tratamiento de la neumonitis por *Pneumocystis carinii*

La dosis recomendada para pacientes con neumonitis por *Pneumocystis carinii* documentada es de 20 mg / kg de trimetoprima y 100 mg / kg de sulfametoxazol por 24 horas administrados en dosis igualmente divididas cada 6 horas durante 14 días. El objetivo es obtener niveles máximos en plasma o suero de > 5 microgramos / ml (Ver Reacciones adversas).

Uso en ancianos

Ver Advertencias y precauciones

Dosis en pacientes con función renal reducida

Se han publicado los siguientes regímenes de dosificación para la administración de **Bactrim® Suspensión oral** a pacientes con función renal reducida.

Criterios de función renal (el nitrógeno no proteico no es adecuado)		Regímenes de dosificación recomendados
Aclaramiento de creatinina (ml / min)	Suero de creatinina (micromol / L)	(Una dosis estándar para adultos = 1 Bactrim® Forte comprimidos que contiene un total de 160 mg de TMP + 800 mg de SMX)
Por encima de 25	Hombres < 265 Mujeres < 175	Posología como para pacientes con función renal normal, es decir, 1 dosis estándar cada 12 h hasta 14 días. Posteriormente ½ dosis estándar cada 12 h; no hay

		necesidad de análisis de control de fármacos en plasma.
25 a 15	Hombres 265 – 620 Mujeres 175 - 400	1 dosis estándar cada 12 h durante 3 días; posteriormente 1 dosis estándar cada 24 h siempre que lo permitan los análisis de control ² .
Por debajo de 15	Hombres > 620 Mujeres > 400	Hasta que se obtenga más experiencia, la combinación debe administrarse solo si los pacientes pueden someterse a hemodiálisis cuando sea necesario ³ ; en esta condición, se puede administrar 1 dosis estándar cada 24 h siempre que lo permitan los análisis de control ² .

1. La creatinina sérica puede utilizarse como base de dosificación solo en casos de insuficiencia renal crónica; no en insuficiencia renal aguda o subaguda.

2. La concentración de SMX total debe medirse en muestras de plasma obtenidas 12 h después de cada tercer día de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si en cualquier momento el nivel plasmático determinado de SMX total supera los 150 microgramos / ml. Tan pronto como el valor de SMX total descienda por debajo de 120 microgramos / ml (por ejemplo, en pacientes sometidos a hemodiálisis), se puede continuar el tratamiento según lo recomendado.

CONTRAINDICACIONES

- **Bactrim**[®] no debe administrarse a pacientes con antecedentes de sensibilidad a las sulfonamidas o trimetoprima.
- Daño marcado del parénquima hepático o insuficiencia renal grave donde no se pueden realizar mediciones repetidas de la concentración plasmática.
- Excepto bajo una cuidadosa supervisión, **Bactrim**[®] no debe administrarse a pacientes con trastornos hematológicos graves. **Bactrim**[®] se ha administrado a pacientes que reciben terapia citotóxica (ver Interacciones).
- **Bactrim**[®] no debe usarse al final del embarazo porque los productos que contienen una sulfonamida pueden causar kernícterus.
- **Bactrim**[®] no debe administrarse a bebés prematuros ni a bebés menores de 2 meses de edad.
- **Bactrim**[®] no debe usarse en el tratamiento de la faringitis estreptocócica. Los estudios clínicos han documentado que los pacientes con amigdalofaringitis por estreptococo hemolítico beta-hemolítico del grupo A tienen una mayor incidencia de falla bacteriológica cuando se tratan con **Bactrim**[®] que los pacientes tratados con penicilina, como lo demuestra la falla en la erradicación de este organismo del área amigdalofaríngea.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han producido muertes asociadas con la administración de sulfonamidas, aunque raras, debido a reacciones graves que incluyen síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas.

Las sulfonamidas, incluidos los productos que contienen sulfonamidas como trimetoprima / sulfametoxazol, deben suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea o cualquier signo de reacción adversa. En raras ocasiones, una erupción cutánea puede ir seguida de una reacción más grave, como síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática y trastornos sanguíneos graves.

Los signos clínicos como erupción cutánea, dolor de garganta, fiebre, artralgia, tos, dificultad para respirar, palidez, púrpura o ictericia pueden ser indicaciones tempranas de reacciones graves.

La tos, la dificultad para respirar y los infiltrados pulmonares son reacciones de hipersensibilidad del tracto respiratorio que se han informado en asociación con el tratamiento con sulfonamidas.

Incluso si un organismo es sensible a la trimetoprima, si no es sensible al sulfametoxazol, la combinación no debe usarse para evitar una exposición innecesaria a los posibles efectos secundarios de los componentes de las sulfonamidas.

Debe mantenerse una producción de orina adecuada en todo momento. La evidencia de cristaluria in vivo es rara, aunque se han observado cristales de sulfonamida en la orina enfriada de pacientes tratados. En pacientes que padecen desnutrición, este riesgo puede aumentar.

Al igual que con otras preparaciones de sulfonamidas, se debe realizar una evaluación crítica del beneficio versus el riesgo en pacientes con daño hepático, daño renal, obstrucción urinaria, alergias o asma bronquial. El daño grave del parénquima hepático puede provocar cambios en la absorción y el metabolismo del sulfametoxazol y la trimetoprima.

Uso en el tratamiento de la neumonitis por *pneumocystis carinii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Debido a su disfunción inmune única, los pacientes con SIDA pueden no tolerar o responder a **Bactrim**[®] de la misma manera que los pacientes sin SIDA. Se ha informado que la incidencia de efectos secundarios, en particular erupción cutánea, fiebre y leucopenia, con el tratamiento con **Bactrim**[®] en pacientes con sida que están siendo tratados por neumonía por *Pneumocystis carinii* aumenta considerablemente en comparación con la incidencia normalmente asociada con el uso de **Bactrim**[®] en pacientes sin sida.

Uso en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

En individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, puede ocurrir hemólisis. Esto puede estar relacionado con la dosis.

Uso en pacientes que se sabe o se sospecha que tienen riesgo de porfiria aguda

Debe evitarse la administración de **Bactrim**[®] a pacientes que se sabe o se sospecha que tienen riesgo de porfiria aguda. Tanto la trimetoprima como las sulfonamidas (aunque no específicamente el sulfametoxazol) se han asociado con la exacerbación clínica de la porfiria.

Colitis pseudomembranosa

Se ha informado colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos con muchos antibióticos, incluido trimetoprima / sulfametoxazol. Una toxina producida con *Clostridium difficile* parece ser la causa principal. La gravedad de la colitis puede variar de leve a potencialmente mortal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea o colitis en asociación con el uso de antibióticos (esto puede ocurrir hasta varias semanas después del cese de la terapia con antibióticos). Los casos leves generalmente responden a la interrupción del fármaco solo. Sin embargo, en casos de moderados a graves, se debe considerar la terapia apropiada con un agente antibacteriano oral adecuado eficaz contra *Clostridium difficile*. Se deben proporcionar líquidos, electrolitos y reemplazo de proteínas cuando esté indicado.

Los fármacos que retrasan la peristalsis (por ejemplo, opiáceos y difenoxilato con atropina, Lomotil) pueden prolongar y / o empeorar la afección y no deben usarse.

Uso en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda una dosis reducida o menos frecuente para evitar la acumulación de trimetoprima en la sangre (ver Dosis y vía de administración).

La difusión no iónica es el factor principal en la manipulación renal de trimetoprima y, a medida que avanza la insuficiencia renal, la excreción de trimetoprima disminuye. Para tales pacientes, son necesarios análisis de suero. Consulte la tabla de dosificación especial para uso en insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave que estén recibiendo **Bactrim**[®] deben ser controlados de cerca para detectar signos y síntomas de toxicidad como náuseas, vómitos e hiperpotasemia. **Bactrim**[®] debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal y a aquellos con trastornos subyacentes como: posible deficiencia de folato; hipoglucemia; anomalías electrolíticas (hiperpotasemia).

Se deben realizar análisis de orina y pruebas de función renal durante el tratamiento a largo plazo, especialmente en pacientes con función renal reducida.

Anormalidades de electrolitos

Se justifica una estrecha monitorización del potasio sérico y la función renal en pacientes que reciben **Bactrim**[®] en dosis altas, como se usa en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, o en pacientes que reciben **Bactrim**[®] en dosis estándar con trastornos subyacentes del metabolismo del potasio o insuficiencia renal, o que están recibiendo medicamentos que inducen hiperpotasemia (ver Interacciones). Puede ocurrir hiponatremia severa y sintomática en pacientes que reciben **Bactrim**[®], particularmente para el tratamiento de la neumonía por *P. jiroveci*. La evaluación de la hiponatremia y la corrección adecuada son necesarias en pacientes sintomáticos para prevenir complicaciones potencialmente mortales.

Deficiencia de folato

Se recomiendan hemogramas regulares en pacientes en terapia a largo plazo, en aquellos que están predispuestos a la deficiencia de folato (es decir, ancianos, alcohólicos crónicos y artríticos reumatoides), en síndromes de malabsorción, estados de desnutrición o durante el tratamiento de la epilepsia con medicamentos anticonvulsivos como fenitoína, primidona o barbitúricos. Los cambios indicativos de deficiencia de folato pueden revertirse mediante la administración de ácido fólico sin interferir con la actividad antibacteriana de la trimetoprima.

Se debe tener especial cuidado en el tratamiento de pacientes ancianos o con sospecha de deficiencia de folato; Se debe considerar la suplementación con folato.

También se debe considerar un suplemento de folato con dosis altas prolongadas de **Bactrim**[®].

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sobreinfección con un organismo no sensible.

Se ha observado que la trimetoprima altera el metabolismo de la fenilalanina, pero esto no tiene importancia en los pacientes fenilcetonúricos con una restricción dietética adecuada.

Uso en ancianos

El uso de **Bactrim**[®] en pacientes de edad avanzada conlleva un mayor riesgo de reacciones adversas graves. En raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de reacciones adversas graves es particularmente mayor cuando existen condiciones complicadas, p. Ej. insuficiencia renal y / o hepática, o uso concomitante de otros medicamentos. Reacciones cutáneas graves o supresión generalizada de la médula ósea (ver Reacciones adversas) o una disminución específica de las plaquetas (con o sin púrpura) son las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada. En aquellos que reciben simultáneamente ciertos diuréticos, principalmente tiazidas, se ha informado una mayor incidencia de trombocitopenia con púrpura. Se deben realizar los ajustes de dosis adecuados para los pacientes con insuficiencia renal (ver Dosis y vía de administración).

En vista del mayor riesgo de reacciones adversas graves en los ancianos, se debe considerar si **Bactrim**[®] es el antibacteriano de elección en este grupo de edad.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad en bebés menores de 2 meses y no se recomienda su uso. La trimetoprima y el sulfametoxazol deben usarse con precaución en niños que tienen el cromosoma X frágil, ya que la depleción de folato puede empeorar la regresión psicomotora asociada con el trastorno. (Ver Contraindicaciones)

Efectos sobre las pruebas de laboratorio

Bactrim[®], específicamente el componente trimetoprima, puede interferir con un ensayo de metotrexato sérico según lo determinado por la técnica de proteína de unión competitiva (CBPA) cuando se usa una dihidrofolato reductasa bacteriana como proteína de unión. Sin embargo, no se producen interferencias si el metotrexato se mide mediante un radioinmunoensayo (RIA).

La presencia de trimetoprima y sulfametoxazol también puede interferir con el ensayo de reacción de picrato alcalino de Jaffe para la creatinina, lo que resulta en sobreestimaciones de aproximadamente un 10% en el rango de valores normales.

El ensayo de folato sérico de *Lactobacillus casei* y el ensayo de vitamina B12 sérica de *L. leishmanii* se ven afectados por **Bactrim**[®].

INTERACCIONES

En pacientes de edad avanzada que reciben simultáneamente diuréticos, principalmente tiazidas, parece haber un aumento de la incidencia de trombocitopenia con o sin púrpura.

Los informes ocasionales sugieren que los pacientes que reciben pirimetamina como profilaxis de la malaria en dosis superiores a 25 mg semanales pueden desarrollar anemia megaloblástica si se prescribe **Bactrim**[®] al mismo tiempo.

Se ha demostrado que **Bactrim**[®] potencia la actividad anticoagulante de la warfarina mediante la inhibición estereo-selectiva de su metabolismo. El sulfametoxazol puede desplazar a la warfarina de los sitios de unión a proteínas de albúmina plasmática in vitro. Es aconsejable un control cuidadoso de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con **Bactrim**[®].

Bactrim[®] prolonga la vida media de la fenitoína y, si se administra concomitantemente, el prescriptor debe estar alerta al efecto excesivo de la fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia del estado del paciente y de los niveles séricos de fenitoína.

La interacción con agentes hipoglucemiantes de sulfonilurea es poco común, pero se ha informado de potenciación.

El uso simultáneo de rifampicina y **Bactrim**[®] da como resultado un acortamiento de la vida media plasmática de trimetoprima después de un período de aproximadamente una semana. Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con **Bactrim**[®] y ciclosporina después de un trasplante renal.

Las sulfonamidas pueden desplazar al metotrexato de los sitios de unión a proteínas plasmáticas, aumentando así las concentraciones de metotrexato libre. Si **Bactrim**[®] se considera una terapia apropiada en pacientes que reciben otros medicamentos anti-folato como el metotrexato, se debe considerar un suplemento de folato (Ver Advertencias y precauciones).

Se han notificado casos de pancitopenia en pacientes que toman trimetoprim-sulfametoxazol en combinación con metotrexato. La mayoría de estos pacientes estaban en tratamiento con metotrexato a largo plazo y / o estaban predispuestos a la deficiencia de folato, y se informó que ninguno de ellos había recibido un suplemento profiláctico de ácido fólico (ver Advertencias y precauciones).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con cotrimoxazol y ciclosporina después de un trasplante renal.

Cuando se administra trimetoprima simultáneamente con fármacos que forman cationes a pH fisiológico y que también se excretan parcialmente por secreción renal activa (p. Ej.,

Procainamida, amantadina), existe la posibilidad de una inhibición competitiva de este proceso que puede conducir a un aumento de la concentración plasmática de uno o ambos medicamentos.

Se ha demostrado que el uso concomitante de trimetoprim con digoxina aumenta los niveles plasmáticos de digoxina en una proporción de pacientes de edad avanzada.

Debido a los efectos ahorradores de potasio de **Bactrim**[®], se debe tener precaución cuando se coadministre **Bactrim**[®] con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio y prednisolona (ver Advertencias y precauciones)

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Las sulfonamidas pueden atravesar la placenta y provocar kernicterus, ictericia y anemia hemolítica en el recién nacido (al desplazar la bilirrubina de la albúmina plasmática) y, por tanto, deben evitarse en la medida de lo posible durante el último mes de embarazo. La trimetoprima y el sulfametoxazol pueden interferir con el metabolismo del ácido fólico y la exposición durante el desarrollo del órgano puede dar lugar a defectos de nacimiento típicos del antagonismo del ácido fólico.

La trimetoprima y el sulfametoxazol, solos y en combinación, han producido efectos teratogénicos (paladar hendido) en algunos estudios en ratas que recibieron dosis superiores a la dosis habitual en humanos. En algunos estudios con conejos, un aumento general de la pérdida fetal se asoció con dosis de trimetoprima 6 veces la dosis normal en humanos. **Bactrim**[®] debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Si se administra una combinación de trimetoprima-sulfonamida durante el embarazo, es posible que se requiera un suplemento de ácido fólico.

Lactancia

Tanto la trimetoprima como el sulfametoxazol se excretan en la leche materna en concentraciones comparables o algo inferiores a las de la sangre. Las sulfonamidas pueden causar kernicterus, ictericia y anemia hemolítica en el recién nacido. Se recomienda sopesar los posibles riesgos con el efecto terapéutico esperado. Debe tenerse en cuenta la edad del lactante. Los bebés prematuros o los bebés menores de 2 meses de edad no deben exponerse a **Bactrim**[®] (ver Contraindicaciones).

Fertilidad:

Se desconoce el efecto de **Bactrim**[®] sobre la fertilidad humana. Los estudios de reproducción en ratas con dosis orales de hasta 70 mg / kg / día de trimetoprima más 350 mg / kg / día de sulfametoxazol no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos de este medicamento sobre la capacidad de una persona para conducir y utilizar máquinas no se evaluaron como parte de su registro.

REACCIONES ADVERSAS

Se han informado las siguientes reacciones por el uso de **Bactrim**[®] suspensión oral.

Pueden producirse náuseas, vómitos, estomatitis y glositis.

Se han observado cambios hematológicos en algunos pacientes, especialmente en los ancianos. La gran mayoría de estos cambios fueron leves, asintomáticos y fueron reversibles al suspender el fármaco; en algunos casos, esto era necesario antes de que pudiera completarse la terapia. Los cambios informados consisten principalmente en neutropenia y trombocitopenia. Observados con menor frecuencia: anemia megaloblástica, leucopenia, anemia aplásica y hemolítica, púrpura, agranulocitosis y depresión de la médula ósea. Rara vez se han informado muertes.

Pueden producirse reacciones cutáneas y sistémicas. Se han notificado varios casos de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Rara vez se han informado muertes. La ictericia también ha ocurrido en raras ocasiones y, por lo general,

ha sido leve y transitoria, y se presenta con frecuencia en pacientes con antecedentes de hepatitis infecciosa.

Sin embargo, en general, la naturaleza de las reacciones adversas se corresponde en general con lo que cabría esperar de una sulfonamida de toxicidad moderadamente baja, cuando se respetan estrictamente las contraindicaciones y se utilizan las dosis recomendadas. Las cifras de incidencia porcentual no pueden ser precisas, pero se han calculado a partir de la bibliografía publicada en un 6,8% de los casos tratados.

Las reacciones de sensibilidad y los síntomas gastrointestinales representaron casi las tres cuartas partes de las reacciones adversas notificadas.

Rara vez se ha informado de lo siguiente; alveolitis eosinofílica o alérgica, anafilaxia, miocarditis alérgica, angioedema, fiebre por fármacos, escalofríos, púrpura de Henoch-Schoenlein, síndrome similar a la enfermedad del suero, reacciones alérgicas generalizadas, fotosensibilidad, inyección conjuntival y escleral. Además, se han notificado periarteritis nudosa y lupus eritematoso sistémico.

Hepatitis (incluyendo ictericia colestásica y necrosis hepática), elevación de transaminasas y bilirrubina séricas, pancreatitis, emesis, dolor abdominal, diarrea, anorexia, moniliasis, colitis pseudomembranosa.

Insuficiencia renal, nefritis intestinal, elevación de urea en sangre y creatinina sérica, nefrosis tóxica con oliguria y anuria y cristaluria.

Meningitis aséptica, convulsiones, neuritis periférica, ataxia, vértigo, acúfenos, cefalea.

Alucinaciones, depresión, apatía, nerviosismo.

Las sulfonamidas tienen ciertas similitudes químicas con algunos bociógenos, diuréticos (acetazolamida y tiazidas) y agentes hipoglucemiantes orales. Puede existir sensibilidad cruzada con estos agentes. Rara vez se han producido diuresis e hipoglucemia en pacientes que recibieron sulfonamidas.

Artralgia y mialgia, infiltrados pulmonares, debilidad, fatiga, insomnio.

A las dosis altas utilizadas para el tratamiento de la neumonitis por *Pneumocystis carinii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se han notificado erupciones cutáneas, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia e hiponatremia, que han obligado a suspender el tratamiento. Si se presentan signos de depresión de la médula ósea, el paciente puede recibir suplementos de folinato cálcico. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes infectados por el VIH tras la reexposición al cotrimoxazol, a veces después de un intervalo de dosificación de unos pocos días.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe

SOBREDOSIS

Agudo

No se ha informado sobre la cantidad de una dosis única de **Bactrim®** que se asocia con síntomas de sobredosis o que es probable que ponga en peligro la vida. Los signos y síntomas de sobredosis informados con sulfonamidas incluyen anorexia, cólicos, náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, somnolencia e inconsciencia. Pueden notarse pirexia, hematuria y cristaluria. Las discrasias sanguíneas y la ictericia son posibles manifestaciones tardías de sobredosis.

Los signos de una sobredosis aguda con trimetoprima incluyen náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, depresión mental, confusión y depresión de la médula ósea.

Los principios generales del tratamiento incluyen el uso de carbón activado (cuando sea apropiado fisicoquímicamente) y la administración de líquidos intravenosos si la producción de orina es baja y la función renal es normal. La acidificación de la orina aumentará la eliminación renal de trimetoprima. El paciente debe ser monitoreado con hemogramas y química sanguínea adecuada, incluidos los electrolitos. Si ocurre una discrasia sanguínea significativa o ictericia, se debe instituir una terapia específica para estas complicaciones. La diálisis peritoneal no es eficaz y la hemodiálisis es sólo moderadamente eficaz para eliminar la trimetoprima y el sulfametoxazol.

Crónico

El uso de **Bactrim**® en dosis altas y / o durante períodos prolongados de tiempo puede causar depresión de la médula ósea que se manifiesta como trombocitopenia, leucopenia y / o anemia megaloblástica. Si aparecen signos de depresión de la médula ósea, el paciente debe recibir leucovorina; Algunos investigadores han recomendado de 5 a 15 mg al día.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA:

Mecanismo de acción

La mayoría de las bacterias patógenas gramnegativas y grampositivas comunes son sensibles in vitro a la trimetoprima y al sulfametoxazol en concentraciones muy por debajo de las alcanzadas en sangre, fluidos tisulares y orina después de la administración de las dosis recomendadas. Estos organismos incluyen: *E. coli*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Vibrio cholerae* y *Bordetella pertussis*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pneumococcus*. **Bactrim**® suele ser activo contra los organismos problemáticos: *Haemophilus influenzae* y *Proteus*.

Valores representativos de concentración inhibitoria mínima

para organismos sensibles (MIC - microgramos / ml)

Bacteria	Solo trimetoprima	Solo Sulfametoxazol	TMP/SMX (1:20)	
			TMP	SMX
<i>Escherichia coli</i>	0.05 - 1.5	1.0 - 245	0.05 - 0.5	0.95 - 9.5
Proteus species (indole positive)	0.5 - 5.0	7.35 - 300	0.05 - 1.5	0.95 - 28.5
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5 - 1.5	7.35 - 30	0.05 - 0.15	0.95 - 2.85
Klebsiella-Enterobacter	0.15 - 5.0	2.45 - 245	0.05 - 1.5	0.95 - 28.5

Bactrim® es insensible a *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasmas*, *Ureoplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis*, especies de *Bacteroides*, especies de *Lactobacillus* y *Treponema pallidum*

Los estudios in vitro han demostrado que la resistencia bacteriana se desarrolla más lentamente con **Bactrim**® (trimetoprima + sulfametoxazol) que con trimetoprima o sulfametoxazol solos.

Bactrim[®] también es activo contra el protozoo *Pneumocystis carinii* (ver Dosis y vía de administración).

Las pruebas de sensibilidad satisfactorias se logran solo con los medios recomendados libres de sustancias inhibitoras, especialmente timidina y timina.

Prueba de susceptibilidad de disco

Las técnicas de dilución o difusión, ya sean cuantitativas (MIC) o de punto de corte, deben utilizarse siguiendo un método estandarizado, reconocido y actualizado periódicamente (por ejemplo, NCCLS). Los procedimientos de prueba de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio.

Un informe de "Susceptible" indica que es probable que el patógeno se inhiba si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones normalmente alcanzables. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse equívoco, y si el microorganismo no es completamente susceptible a medicamentos alternativos clínicamente factibles, la prueba debe repetirse. Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en sitios del cuerpo donde el fármaco está fisiológicamente concentrado o en situaciones en las que se pueden utilizar altas dosis de fármaco. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguación, que evita que pequeños factores técnicos no controlados provoquen grandes discrepancias en la interpretación. Un informe de "Resistente" indica que no es probable que el patógeno se inhiba si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza las concentraciones normalmente alcanzables; debe seleccionarse otra terapia.

Acciones farmacológicas

El sulfametoxazol inhibe competitivamente la utilización de ácido para-aminobenzoico en la síntesis de dihidrofolato por la célula bacteriana, lo que da como resultado bacteriostasis. Trimetoprima inhibe reversiblemente la dihidrofolato reductasa bacteriana (DHFR), una enzima activa en la ruta metabólica del folato que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Por tanto, la trimetoprima y el sulfametoxazol bloquean dos pasos consecutivos en la biosíntesis de purinas y, por tanto, de ácidos nucleicos esenciales para muchas bacterias. Esta acción produce una marcada potenciación de la actividad in vitro entre los dos agentes.

La trimetoprima se une al DHFR plasmodial pero con menos fuerza que a la enzima bacteriana. Su afinidad por la DHFR de mamíferos es unas 50.000 veces menor que por la enzima bacteriana correspondiente.

Ensayos clínicos

Datos no disponibles

FARMACOCINETICA:

Absorción

Después de la administración oral, la trimetoprima y el sulfametoxazol se absorben rápida y casi por completo. Los niveles máximos en la sangre se producen entre una y cuatro horas después de la ingestión y el nivel alcanzado está relacionado con la dosis. Los niveles en el estado estacionario en adultos se alcanzan después de la administración durante 2-3 días. Ninguno de los componentes tiene un efecto apreciable sobre las concentraciones alcanzadas en la sangre por el otro.

Distribución

Aproximadamente el 44-50% de la trimetoprima en el plasma se une a proteínas. Trimetoprima es una base débil con un pKa de 7.3. Es lipofílico. Los niveles tisulares de trimetoprima son generalmente más altos que los niveles plasmáticos correspondientes, y los pulmones y los riñones muestran concentraciones especialmente altas. Las concentraciones de trimetoprima superan a las del plasma en el caso de bilis, líquido y tejido prostático, saliva, esputo y secreciones vaginales. La trimetoprima se encuentra en el humor acuoso, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo, el líquido del oído medio, el líquido sinovial y el líquido tisular (intersticial). La trimetoprima pasa al líquido amniótico y al tejido fetal alcanzando concentraciones que se aproximan a las del suero materno.

Aproximadamente el 66-70% del sulfametoxazol en el plasma se une a proteínas. El sulfametoxazol es un ácido débil con un pKa de 6,0. La concentración de sulfametoxazol activo en líquido amniótico, humor acuoso, bilis, líquido cefalorraquídeo, líquido del oído medio,

esputo, líquido sinovial y líquido tisular (intersticial) es del orden del 20-50% de la concentración plasmática.

Metabolismo y excreción

La vida media en el hombre está en el rango de 8,3 a 31 horas (media de 14,5 horas) en presencia de una función renal normal. Se incrementa en un factor de 1,5-3,0 cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 10 ml / minuto. No parece haber una diferencia significativa en los ancianos en comparación con los pacientes jóvenes.

La vida media en el hombre está en el rango de 6,1 a 22 horas (media de 11 horas) en presencia de una función renal normal. No hay cambios en la vida media del sulfametoxazol activo con una reducción de la función renal, pero hay una prolongación de la vida media del metabolito acetilado principal cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 25 ml / minuto.

La principal vía de excreción de trimetoprima es renal y aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en la orina en 24 horas como fármaco inalterado. Se han identificado varios metabolitos en la orina. Las concentraciones urinarias de trimetoprima varían ampliamente.

La principal vía de excreción de sulfametoxazol es renal; entre el 15% y el 30% de la dosis recuperada en la orina está en forma activa. En pacientes de edad avanzada hay una reducción del aclaramiento renal de sulfametoxazol.

Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

No se han realizado estudios mutagénicos bacterianos con **Bactrim**[®]. La trimetoprima no mostró actividad mutagénica en la prueba de Ames y no se observó daño cromosómico en leucocitos humanos cultivados in vitro con concentraciones de trimetoprima superiores a las obtenidas en sangre durante la terapia con el fármaco.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de **Bactrim**[®].

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Mantener el producto en su envase original, conservar a temperatura inferior a 30°C.

LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina, aroma de crema de huevo, glicerol, metilparabeno, polisorbato 80, sacarina sódica, carmelosa sódica, sacarosa, aroma de tutti-frutti, agua purificada

INCOMPATIBILIDADES

No procede

VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediano o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

FECHA DE REVISIÓN

Marzo 2021

Importado por: Laboratorios Siegfried S.A.C.
Telf.: (511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
info.peru@siegfried.com.pe
Lima - Perú

