FICHA TÉCNICA

BACTRIM® FORTE

Sulfametoxazol 400 mg + Trimetoprima 80 mg
Suspensión oral

COMPOSICIÓN

Cada 5mL de suspensión oral contiene:
Sulfametoxazol ……. 400 mg
Trimetoprima ……. 80 mg
Excipientes…….... c.s.p

INDICACIONES

Bactrim® Forte Suspensión oral está indicado en niños (> 12 a <18 años) y adultos (> 18 años) para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando se deben a organismos sensibles (ver Propiedades farmacodinámicas):

- Tratamiento y prevención de la neumonitis por *Pneumocystis jirovecii* (PJP)
- Tratamiento y profilaxis de la toxoplasmosis
- Tratamiento de nocardiosis

Las siguientes infecciones pueden tratarse con **Bactrim® Forte** cuando hay evidencia bacteriana de sensibilidad al **Bactrim® Forte** y una buena razón para preferir la combinación de antibióticos en Sulfametoxazol/trimetoprima a un solo antibiótico:

- Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario
- Otitis media aguda
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

Se debe respetar las recomendaciones oficiales concernientes uso apropiado de los antibióticos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis:
Recomendaciones de dosis estándar para infecciones agudas

Adultos (> 18 años):

Dosis estándar	
Edad	**Suspensión oral**
> 18 años de edad	10 mL cada 12 horas

Niños mayores de 12 años (> 12 a <18 años):
La dosis estándar para niños es equivalente a aproximadamente 6 mg de trimetoprima y 30 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por día, administrados en dos dosis igualmente divididas. Los horarios para los niños son según la edad del niño y se proporcionan en la siguiente tabla:

Edad	**Suspensión oral**
> 12 a > 18 años de edad	10 mL cada 12 horas

El tratamiento debe continuarse hasta que el paciente haya estado libre de síntomas durante dos días; la mayoría requerirá tratamiento durante al menos 5 días. Si la mejoría clínica no es evidente después de 7 días de terapia, se debe reevaluar al paciente.
Como alternativa a la dosis estándar para las infecciones agudas no complicadas del tracto urinario inferior, se ha demostrado que la terapia a corto plazo de 1 a 3 días de duración es eficaz.

Pacientes de edad avanzada:
Consulte Advertencias y precauciones especiales de uso. A menos que se aplique la dosis estándar especificada de otra manera.

Insuficiencia hepática:
No se dispone de datos relacionados con la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:
Recomendación de dosificación:

Niños (> 12 a <18 años) y adultos (> 18 años):

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	**Dosis recomendada**
> 30	10 mL cada 12 horas
15 a 30	5 mL cada 12 horas
< 15	No recomendado

No hay información disponible para niños menores de 12 años con insuficiencia renal. Ver Propiedades farmacocinéticas para conocer la farmacocinética en la población pediátrica con función renal normal de ambos componentes de **Bactrim® Forte**, TMP y SMZ.
Se recomiendan las mediciones de la concentración plasmática de sulfametoxazol a intervalos de 2 a 3 días en muestras obtenidas 12 horas después de la administración de **Bactrim® Forte**. Si la concentración de sulfametoxazol total supera los 150 microgramos / ml, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el valor descienda por debajo de 120 microgramos / ml.

Neumonitis por *Pneumocystis jirovecii:*
Tratamiento - Niños (> 12 a <18 años) y adultos (> 18 años):
Se recomienda una dosis más alta con 20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por día en dos o más dosis divididas durante dos semanas. El objetivo es obtener niveles plasmáticos o séricos máximos de trimetoprima superiores o iguales a 5 microgramos / ml (verificado en pacientes que reciben infusiones de Sulfametoxazol/trimetoprima intravenosa durante 1 hora). (Ver Reacciones adversas)

Prevención - Adultos (> 18 años):
Se pueden utilizar los siguientes esquemas de dosis:
- 160 mg de trimetoprima / 800 mg de sulfametoxazol al día los 7 días de la semana.
- 160 mg de trimetoprima / 800 mg de sulfametoxazol tres días a la semana en días alternos.
- 320 mg de trimetoprima / 1600 mg de sulfametoxazol por día en dos dosis divididas tres días a la semana en días alternos

Prevención - Niños (> 12 a <18 años):
La dosis estándar para niños es equivalente a aproximadamente 6 mg de trimetoprima y 30 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por día, administrados en dos dosis igualmente divididas. Los horarios de acuerdo con la edad del niño que pueden utilizarse durante el período de riesgo se proporcionan en la siguiente tabla:

Edad	**Suspensión oral**
> 12 a < 18 años de edad	10 mL cada 12 horas, 7 días a la semana
> 12 a < 18 años de edad	10 mL cada 12 horas, 3 tomas por semana en días alternos
> 12 a < 18 años de edad	10 mL cada 12 horas, 3 tomas por semana en días consecutivos
> 12 a < 18 años de edad	20 mL una vez al día, 3 tomas por semana en días consecutivos

La dosis diaria administrada en un día de tratamiento se aproxima a 150 mg de trimetoprima / m^2 / día y 750 mg de sulfametoxazol / m^2 / día. La dosis diaria total no debe exceder los 320 mg de trimetoprima y los 1600 mg de sulfametoxazol.
Nocardiosis: no hay consenso sobre la dosis más adecuada. Se han utilizado dosis para adultos de 6 a 8 comprimidos al día durante un máximo de 3 meses (un comprimido contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima).

Toxoplasmosis: No existe consenso sobre la posología más adecuada para el tratamiento o profilaxis de esta afección. La decisión debe basarse en la experiencia clínica. Sin embargo, para la profilaxis, las dosis sugeridas para la prevención de la neumonitis por *Pneumocystis jirovecii* pueden ser apropiadas.

Vía de administración:
Oral

Puede ser preferible tomar **Bactrim® Forte** con algo de comida o bebida para minimizar la posibilidad de trastornos gastrointestinales.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos, sulfonamidas, trimetoprima o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (ver lista de excipientes)
- Contraindicado en pacientes con daño parenquimatoso hepático severo.
- Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave en los que no se pueden realizar mediciones repetidas de la concentración plasmática.
- No se debe administrar **Bactrim® Forte** a los bebés durante las primeras 6 semanas de vida.
- No se debe administrar **Bactrim® Forte** a pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos con el uso de trimetoprima y / o sulfonamidas.
- No se debe administrar **Bactrim® Forte** a pacientes con porfiria aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han producido muertes, aunque muy raras, debido a reacciones graves que incluyen síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad del tracto respiratorio.

- Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales con el uso de Sulfametoxazol/Trimetoprima, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).
- Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y se los debe vigilar de cerca para detectar reacciones cutáneas. El mayor riesgo de aparición de SSJ o NET se produce durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si hay síntomas o signos de SSJ o NET (p. Ej., Erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en las mucosas), se debe interrumpir el tratamiento con **Bactrim® Forte** (ver Reacciones adversas).
- Los mejores resultados en el manejo del SJS y TEN provienen del diagnóstico temprano y la interrupción inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La abstinencia temprana se asocia con un mejor pronóstico.
- Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de **Bactrim® Forte**, no se debe reiniciar el tratamiento con **Bactrim® Forte** en este paciente en ningún momento.
- Al inicio del tratamiento, la aparición de un eritema febril generalizado asociado con pústulas debe suscitar la sospecha de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver Reacciones adversas); Requiere la interrupción del tratamiento y contraindica cualquier nueva administración de **Bactrim® Forte** solo o en combinación con otras drogas.

Siempre es aconsejable tener especial cuidado al tratar a pacientes de edad avanzada porque, como grupo, son más susceptibles a reacciones adversas y es más probable que sufran efectos graves como resultado, especialmente cuando existen condiciones complicadas, p. Ej. insuficiencia renal y / o hepática y / o uso concomitante de otros medicamentos.
En pacientes con insuficiencia renal conocida, se deben adoptar medidas especiales (ver Dosis y vía de administración).

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, el riesgo puede aumentar.

Se recomienda realizar recuentos sanguíneos mensuales regulares cuando se administra Sulfametoxazol/Trimetoprima durante períodos prolongados, a pacientes con deficiencia de folato o a pacientes mayores; ya que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices de laboratorio hematológicos debido a la falta de folato disponible. Se puede considerar la administración de suplementos de ácido fólico durante el tratamiento, pero debe iniciarse con precaución debido a la posible interferencia con la eficacia antimicrobiana (ver Interacciones).

En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), puede producirse hemólisis.

Bactrim® Forte se debe administrar con precaución a pacientes con atopía grave o asma bronquial.

Bactrim® Forte no debe usarse en el tratamiento de estreptococos.
Faringitis debida a estreptococos beta-hemolíticos del grupo A; la erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos eficaz que con penicilina.

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.

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

Se justifica una estrecha monitorización del potasio y sodio séricos en pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia.

Sulfametoxazol/trimetoprima se ha asociado con acidosis metabólica cuando se han excluido otras posibles causas subyacentes. Siempre es aconsejable una estrecha vigilancia cuando se sospecha acidosis metabólica.

Excepto bajo una cuidadosa supervisión, no se debe administrar **Bactrim® Forte** a pacientes con trastornos hematológicos graves (ver Reacciones adversas). Se ha administrado Sulfametoxazol/trimetoprima a pacientes que reciben terapia citotóxica con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o la sangre periférica.

La combinación de antibióticos en **Bactrim® Forte** solo debe usarse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento superen cualquier posible riesgo; Se debe considerar el uso de un solo agente antibacteriano eficaz.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento (ver Dosis y vía de administración).

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por 5 ml.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis y, por lo tanto, está esencialmente exento de sodio.

INTERACCIÓNES
Interacción con pruebas de laboratorio: La trimetoprima puede interferir con la estimación de la creatinina sérica / plasmática cuando se usa la reacción alcalina de picrato. Esto puede resultar en una sobreestimación de la creatinina sérica / plasmática del orden del 10%. El aclaramiento de creatinina se reduce: la secreción tubular renal de creatinina se reduce del 23% al 9% mientras que la filtración glomerular se mantiene sin cambios.

Zidovudina: en algunas situaciones, el tratamiento concomitante con zidovudina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas al **Bactrim® Forte**. Si es necesario

un tratamiento concomitante, se debe considerar la monitorización de los parámetros hematológicos.

Ciclosporina: se ha observado un deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con Sulfametoxazol/trimetoprima y ciclosporina después de un trasplante renal.

Rifampicina: el uso concomitante de rifampicina y Sulfametoxazol/trimetoprima produce un acortamiento de la vida media plasmática de la trimetoprima después de un período de aproximadamente una semana. No se cree que esto tenga importancia clínica.

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.

Diuréticos (tiazidas): en pacientes de edad avanzada que reciben simultáneamente diuréticos, principalmente tiazidas, parece haber un mayor riesgo de trombocitopenia con o sin púrpura.
Pirimetamina: informes ocasionales sugieren que los pacientes que reciben pirimetamina en dosis superiores a 25 mg semanales pueden desarrollar anemia megaloblástica si se prescribe Sulfametoxazol/trimetoprima concomitantemente.

Warfarina: se ha demostrado que Sulfametoxazol/trimetoprima potencia la actividad anticoagulante de la warfarina mediante la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. El sulfametoxazol puede desplazar la warfarina de los sitios de unión a la proteína de la albúmina plasmática in vitro. Es aconsejable un control cuidadoso de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Sulfametoxazol/trimetoprima.

Fenitoína: Sulfametoxazol/trimetoprima prolonga la vida media de la fenitoína y, si se administra concomitantemente, podría producir un efecto excesivo de la fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia del estado del paciente y de los niveles séricos de fenitoína.

Digoxina: 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.

Metotrexato: Sulfametoxazol/trimetoprima puede aumentar los niveles plasmáticos libres de metotrexato. Si se considera que Sulfametoxazol/trimetoprima como terapia apropiada en pacientes que reciben otros fármacos anti-folato como metotrexato, se debe considerar un suplemento de folato (ver Advertencias y precauciones).
La trimetoprima interfiere con los ensayos de metotrexato sérico cuando se usa dihidrofolato reductasa de *Lactobacillus casei* en el ensayo. No se producen interferencias si el metotrexato se mide mediante radioinmunoensayo.

Lamivudina: la administración de trimetoprima / sulfametoxazol 160 mg / 800 mg provoca un aumento del 40% en la exposición a lamivudina debido al componente trimetoprima. La lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol.

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

Hiperpotasemia: se debe tener precaución en pacientes que estén tomando cualquier otro fármaco que pueda causar hiperpotasemia, por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona. El uso concomitante de trimetoprima-sulfametoxazol puede producir hiperpotasemia clínicamente relevante.

Repaglinida: la trimetoprima puede aumentar la exposición de repaglinida, lo que puede provocar hipoglucemia.

Ácido folínico: se ha demostrado que la suplementación con ácido folínico interfiere con la eficacia antimicrobiana de trimetoprima-sulfametoxazol. Esto se ha observado en la profilaxis y el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Anticonceptivos: se han reportado fallas de anticonceptivos orales con antibióticos. El mecanismo de este efecto no se ha dilucidado. Las mujeres en tratamiento con antibióticos deben utilizar temporalmente un método de barrera además del anticonceptivo oral o elegir otro método anticonceptivo.

Azatioprina: existen informes clínicos contradictorios de interacciones entre azatioprina y trimetoprima-sulfametoxazol, que dan lugar a anomalías hematológicas graves.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

La trimetoprima y el sulfametoxazol atraviesan la placenta y no se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas. Los estudios de casos y controles han demostrado que puede haber una asociación entre la exposición a antagonistas del folato y los defectos de nacimiento en humanos.

La trimetoprima es un antagonista del folato y, en estudios con animales, se ha demostrado que ambos agentes causan anomalías fetales (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Bactrim® Forte no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Se debe considerar la administración de suplementos de folato si se usa **Bactrim® Forte** durante el embarazo.

El sulfametoxazol compite con la bilirrubina por unirse a la albúmina plasmática. Dado que los niveles de fármaco derivados de la madre de manera significativa persisten durante varios días en el recién nacido, puede haber riesgo de precipitar o exacerbar la hiperbilirrubinemia neonatal, con un riesgo teórico asociado de kernicterus, cuando se administra **Bactrim® Forte** a la madre cerca del momento del parto.
Este riesgo teórico es particularmente relevante en lactantes con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como los prematuros y los que tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Lactancia

Los componentes de **Bactrim® Forte** (trimetoprima y sulfametoxazol) se excretan en la leche materna. Se debe evitar la administración de **Bactrim® Forte** al final del embarazo y en madres lactantes en las que la madre o el lactante tienen o tienen un riesgo particular de desarrollar hiperbilirrubinemia. Además, debe evitarse la administración de **Bactrim® Forte** en lactantes menores de ocho semanas debido a la predisposición de los lactantes pequeños a la hiperbilirrubinemia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto del **Bactrim® Forte** sobre la capacidad de conducción o la capacidad para utilizar maquinaria. Además, no se puede predecir un efecto perjudicial sobre tales actividades a partir de la farmacología del fármaco. No obstante, el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Sulfametoxazol/trimetoprima deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Como **Bactrim® Forte** Suspensión oral contiene trimetoprima y una sulfonamida, se espera que el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con dichos compuestos sean coherentes con la amplia experiencia histórica.
Se utilizaron datos de grandes ensayos clínicos publicados para determinar la frecuencia de eventos adversos muy comunes a raros. Los eventos adversos muy raros se determinaron principalmente a partir de los datos de la experiencia posterior a la comercialización y, por lo tanto, se refieren a la tasa de notificación en lugar de a una frecuencia "verdadera". Además, los eventos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de eventos adversos en términos de frecuencia:

Muy frecuentes ≥1 / 10,
Frecuentes ≥1 / 100 y <1/10,
Poco frecuentes ≥1 / 1000 y <1/100,
Raras ≥1 / 10.000 y <1/1000,
Muy raras <1 / 10.000,
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación sistema – órganos	**Frecuencia**	**Efectos adversos**
Infecciones e infestaciones	Común	Hongos de crecimiento excesivo.
	Muy raro	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raro	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles con deficiencia de G-6-PD.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro	Enfermedad del suero, reacción anafiláctica, miocarditis alérgica, Vasculitis por hipersensibilidad que se asemeja a la púrpura de Henoch-Schoenlein, periarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico. Reacciones de hipersensibilidad graves asociadas con PJP *, erupción cutánea, pirexia, neutropenia, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia, hiponatremia, rabdomiólisis.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuente	Hipercalemia
	Muy raro	Hipoglucemia, hiponatremia, disminución del apetito, acidosis metabólica,
Trastornos psiquiátricos	Muy raro	Depresión, alucinación
	Desconocida	Trastornos psicóticos
Trastornos del sistema nervioso	Común	Dolor de cabeza
	Muy raro	Meningitis aséptica*, convulsiones, neuropatía periférica, ataxia, mareos.
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raro	Vértigo, tinnitus
Trastornos del ojo	Muy raro	Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Tos *, disnea *, pulmón infiltración*.
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, diarrea
	Desconocido	Vómitos
	Muy raro	Glositis, estomatitis, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy raro	Ictericia colestásica *, hepática

		necrosis*. Aumento de transaminasas, sangre aumento de bilirrubina.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo *	Común	Rash
	Muy raro	Reacción de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa fija, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) * y necrólisis epidérmica tóxica (NET) *. Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA).
	Desconocido	Dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raro	Artralgia, mialgia
Renal y urinario trastornos	Muy raro	Insuficiencia renal (a veces notificada como insuficiencia renal), nefritis tubulointersticial y síndrome de uveítis, acidosis tubular renal.

* ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Meningitis aséptica

La meningitis aséptica fue rápidamente reversible al suspender el fármaco, pero reapareció en varios casos al volver a exponerse a la trimetoprima sulfametoxazol o a la trimetoprima sola.

Reacciones de hipersensibilidad pulmonar

La tos, la disnea y la infiltración pulmonar pueden ser indicadores tempranos de hipersensibilidad respiratoria que, aunque es muy rara, ha sido fatal.

Trastornos hepatobiliares

La ictericia colestásica y la necrosis hepática pueden ser mortales.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR),

Se han notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver Advertencias y precauciones).

Al igual que con cualquier otro fármaco, en pacientes con hipersensibilidad a los componentes del fármaco pueden producirse reacciones alérgicas como erupción cutánea con picor y urticaria. Se han observado casos muy raros de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver Advertencias y precauciones).

Efectos asociados con el tratamiento de la neumonitis por Pneumocystis jirovecii (PJP)

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad graves, erupción cutánea, pirexia, neutropenia, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia, hiponatremia y rabdomiólisis.

En las dosis altas utilizadas para el tratamiento de la PJP, se han informado reacciones de hipersensibilidad graves que obligan a suspender el tratamiento. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes con PJP que recibieron una reexposición a sulfametoxazol/trimetoprim superior, a veces después de un intervalo de dosificación de unos pocos días.

Se ha informado rabdomiólisis en pacientes VIH positivos que reciben Sulfametoxazol/trimetoprim para la profilaxis o el tratamiento de la PJP.

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. Así mismo, se pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia farmacovigilancia@minsa.gob.pe.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Náuseas, vómitos, mareos y confusión son posibles signos / síntomas de sobredosis.
Se ha informado de depresión de la médula ósea en sobredosis aguda de trimetoprima.

Tratamiento

Si no ha ocurrido el vómito, puede ser deseable la inducción del vómito. El lavado gástrico puede ser útil, aunque la absorción desde el tracto gastrointestinal suele ser muy rápida y completa en aproximadamente dos horas. Este puede no ser el caso de una sobredosis grave. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la producción de orina es baja.
Tanto la trimetoprima como el sulfametoxazol activo son moderadamente dializables mediante hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es eficaz.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA:

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incl. derivados: Código ATC: J01EE01

Mecanismo de acción

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. Dependiendo de las condiciones, el efecto puede ser bactericida. 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.

Resistencia

Los estudios in vitro han demostrado que la resistencia bacteriana puede desarrollarse más lentamente con sulfametoxazol y trimetoprima en combinación que con sulfametoxazol o trimetoprima solos.

La resistencia al sulfametoxazol puede ocurrir por diferentes mecanismos. Las mutaciones bacterianas provocan un aumento de la concentración de PABA y, por lo tanto, compiten con el sulfametoxazol, lo que resulta en una reducción del efecto inhibidor sobre la enzima dihidropteroato sintetasa.

Otro mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos y resulta de la producción de una enzima dihidropteroato sintetasa alterada, con afinidad reducida por el sulfametoxazol en comparación con la enzima de tipo salvaje.

La resistencia a la trimetoprima se produce a través de una mutación mediada por plásmido que da como resultado la producción de una enzima dihidrofolato reductasa alterada que tiene una afinidad reducida por la trimetoprima en comparación con la enzima de tipo salvaje.

Efectos farmacodinámicos

Muchas bacterias patógenas comunes son susceptibles in vitro a trimetoprima y sulfametoxazol en concentraciones muy por debajo de las alcanzadas en sangre, fluidos tisulares y orina después de la administración de las dosis recomendadas. Sin embargo, al igual que otros antibióticos, la actividad in vitro no implica necesariamente que se haya demostrado eficacia

clínica y debe tenerse en cuenta que las pruebas de susceptibilidad satisfactorias se logran solo con medios recomendados libres de sustancias inhibidoras, especialmente timidina y timina.

Puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad
Límites de EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos)
*Enterobacteriacea*e: S≤ 2 R> 4
S. maltophilia: S≤ 4 R> 4
Acinetobacter: S≤ 2 R> 4
Staphylococcus: S≤ 2 R> 4
Enterococcus: S≤ 0.032 R> 1
Streptococcus ABCG: S≤ 1 R> 2
*Streptococcus pneumoni*ae: S≤ 1 R> 2
Hemophilus Influenzae: S≤ 0.5 R> 1
Moraxella catarrhalis: S≤0,5 R> 1
Psuedomonas aeruginosa y otras no-enterobacterias: S≤ 2 * R> 4 *

S = susceptible, R = resistente. * Estos son puntos de corte CLSI ya que no hay puntos de corte EUCAST están disponibles actualmente para estos organismos.

Trimetoprim: sulfametoxazol en la proporción 1:19. Los puntos de corte se expresan como trimetoprima
concentración.

Espectro antibacteriano
La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es deseable la información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar el asesoramiento de un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. Esta información proporciona solo una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a la trimetoprima / sulfametoxazol o no.
En la siguiente tabla se muestra la susceptibilidad a trimetoprima / sulfametoxazol frente a varias bacterias:

Especies comúnmente susceptibles:
Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus saprophyticus* *Streptococcus pyogenes*
Aerobios gramnegativos:
Enterobacter cloacae *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Moraxella catarrhalis* *Salmonella spp.* *Stenotrofomona maltofila* *Yersinia spp.*
Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:
Aerobios grampositivos: *Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium* *Nocardia spp.* *Staphylococcus epidermidis* *Steotococos pneumonia*
Aerobios gramnegativos: *Citrobacter spp.* *Enterobacter aerogenes* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae*

Neumonía por Klebsiella *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Providencia spp.* *Serratia marcesanos*
Organismos intrínsecamente resistentes:
Aerobios gramnegativos: *Pseudomonas aeruginosa* *Shigella spp.* *Vibrio cólera*

FARMACOCINETICA:

Absorción

Después de la administración oral, la trimetoprima y el sulfametoxazol se absorben rápida y casi por completo. La presencia de alimentos no parece retrasar la absorción. Los niveles máximos en sangre se producen entre una y cuatro horas después de la ingestión y el nivel alcanzado está relacionado con la dosis. Los niveles efectivos persisten en la sangre hasta 24 horas después de una dosis terapéutica.

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 50% de la trimetoprima en el plasma se une a proteínas.

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. Los niveles en el humor acuoso, la leche materna, el líquido cefalorraquídeo, el líquido del oído medio, el líquido sinovial y el líquido tisular (intestinal) son adecuados para la actividad antibacteriana.

La trimetoprima pasa al líquido amniótico y los tejidos fetales alcanzando concentraciones cercanas a las del suero materno.

Aproximadamente el 66% del sulfametoxazol en el plasma se une a proteínas.

La concentración de sulfametoxazol activo en líquido amniótico, humor acuoso, bilis, líquido cefalorraquídeo, líquido del oído medio, esputo, líquido sinovial y líquidos tisulares (intersticiales) es del orden del 20 al 50% de la concentración plasmática.

Biotransformación

La excreción renal de sullfametoxazol intacto representa el 15-30% de la dosis. Este fármaco se metaboliza más extensamente que la trimetoprima, mediante acetilación, oxidación o glucuronidación. Durante un período de 72 horas, aproximadamente el 85% de la dosis puede contabilizarse en la orina como fármaco inalterado más el metabolito principal (N4-acetilado).

Eliminación

La vida media de la trimetoprima en el hombre está en el rango de 8,6 a 17 horas en presencia de una función renal normal. Se incrementa en un factor de 1,5 a 3,0 cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 10 ml / minuto. No parece haber una diferencia significativa en los pacientes mayores en comparación con los pacientes jóvenes.

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 vida media del sulfametoxazol en el hombre es de aproximadamente 9 a 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 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.

La farmacocinética en la población pediátrica con función renal normal de ambos componentes de **Bactrim® Forte**, TMP y SMZ depende de la edad. La eliminación de TMPSMZ se reduce en los recién nacidos, durante los dos primeros meses de vida, posteriormente tanto TMP como SMZ muestran una mayor eliminación con un mayor aclaramiento corporal y una vida media de eliminación más corta.

Las diferencias son más prominentes en los lactantes pequeños (> 1,7 meses hasta los 24 meses) y disminuyen con la edad, en comparación con los niños pequeños (1 año hasta los 3,6 años), los niños (7,5 años y <10 años) y los adultos (ver Dosis y vía de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad
En dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos, se ha informado que la trimetoprima y el sulfametoxazol causan paladar hendido y otras anomalías fetales en ratas, hallazgos típicos de un antagonista del folato. Los efectos de la trimetoprima se pudieron prevenir mediante la administración de folato en la dieta. En conejos, se observó pérdida fetal con dosis de trimetoprima superiores a las dosis terapéuticas humanas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN
Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30ºC.

LISTA DE EXCIPIENTES
Celulosa microcristalina, ácido gliciriizico-sal de amonio, glicerol, metilparabeno, polisorbato 80, propilparabeno, sacarina sódica, edetato de sodio, sorbitol, aroma tutti frutti, aroma de fresa, carmelosa sódica, agua purificada, alcohol etilico

INCOMPATIBILIDADES
Ver interacciones

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

FECHA DE REVISIÓN
Abril 2021

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

SIEGFRIED