

## TRIMETOPRIM + SULFAMETOXAZOL

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg tabletas

Trimetoprim + Sulfametoxazol F 160 mg + 800 mg tabletas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg

Cada tableta contiene:

Trimetoprim 80 mg

Sulfametoxazol 400 mg

Excipientes c.s.

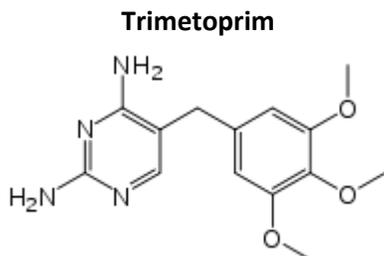
Trimetoprim + Sulfametoxazol F 160 mg + 800 mg

Cada tableta contiene:

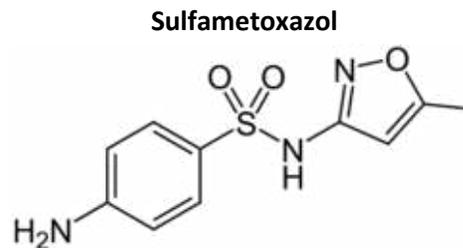
Trimetoprim 160 mg

Sulfametoxazol 800 mg

Excipientes c.s.



5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidin-2,4-diamina



4-amino-N-(5-metilisoxazol-3-il)-  
bencenosulfonamida

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Trimetoprim + Sulfametoxazol y Trimetoprim + Sulfametoxazol F se presentan en forma de tabletas para administración por vía oral.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio causadas por gérmenes sensibles al sulfametoxazol y trimetoprima.

Trimetoprim + Sulfametoxazol se usa en adultos, adolescentes, lactantes y niños (a partir de 6 semanas) para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Tratamiento y prevención de la neumonía producida por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

- Profilaxis primaria de la Toxoplasmosis.
- Nocardiosis.
- Melioidosis.

Para las siguientes infecciones Trimetoprim + Sulfametoxazol está indicado cuando se considera inapropiado el uso de agentes antibacterianos recomendados normalmente en el tratamiento de primera línea de esta infección:

- Otitis media aguda.
- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes sin factores de riesgo.
- Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario: cistitis, pielonefritis.
- Tratamiento de la Toxoplasmosis.
- Brucelosis.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

##### **Forma de administración**

Se recomienda tomar Trimetoprim + Sulfametoxazol con algún alimento o bebida para minimizar cualquier posible alteración gastrointestinal.

##### **Dosis Estándar**

###### Adultos y niños mayores de 12 años

160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas (2 tabletas de Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg/400 mg tabletas cada 12 horas o 1 tableta de Trimetoprim + Sulfametoxazol F 160 mg/800 mg tabletas cada 12 horas).

###### Lactantes y niños menores de 12 años (las dosis se aproximan a 6 mg de trimetoprim/30 mg de sulfametoxazol/kg/24 horas)

- 6 semanas a 5 años: La formulación en tabletas no es adecuada para administración en esta población. Se recomienda usar la suspensión.
- 6 a 12 años: 80 mg de trimetoprim/400 mg sulfametoxazol cada 12 horas (1 tableta de Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg tabletas cada 12 horas.)

Si la mejoría clínica no es evidente después de 7 días de tratamiento, el paciente deberá ser reevaluado.

Como alternativa a la dosis estándar, se ha demostrado que un tratamiento con 160/800 mg de trimetoprim-sulfametoxazol (5/25 mg/kg respectivamente en niños) cada 12 horas durante 3 días es apropiado para el tratamiento de infecciones agudas no complicadas del tracto urinario y de la diarrea infecciosa.

### Dosificaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: (ver sección 4.4). Si no se indica otra posología, se utilizará la dosis estándar.

### Pacientes con insuficiencia renal

Adultos y niños mayores de 12 años (no se dispone de información para niños menores de 12 años):

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis recomendada</b>
> 30	Dosis estándar
15 – 30	La mitad de la dosis estándar
< 15	No se recomienda

Se recomienda realizar medidas de la concentración plasmática de sulfametoxazol a intervalos de 2-3 días en muestras obtenidas 12 horas después de la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol. Si la concentración de sulfametoxazol total sobrepasa 150 microgramos/ml, debe interrumpirse el tratamiento hasta que el valor esté por debajo de 120 microgramos/ml.

### Neumonía por *Pneumocistis jiroveci* (*P. carinii*)

#### Tratamiento

*Adultos y niños:* 20 mg de trimetoprim y 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso por día, en dos o más dosis divididas durante dos semanas. El objetivo es conseguir el pico plasmático o niveles séricos de trimetoprima de  $\geq 5$  microgramos/ml (Ver sección 4.8).

#### Profilaxis

##### *Adultos*

Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

- 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol diarios, 7 días a la semana.
- 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana, en días alternos.
- 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol, dos veces al día, tres veces por semana, en días alternos.

##### *Niños*

Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

- 6 semanas a 5 años: La formulación en tabletas no es adecuada para administración en esta población. Se recomienda usar la suspensión.
- 6 a 12 años: 80 mg de trimetoprim/ 400 mg sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.

También se pueden administrar las dosis arriba indicadas en dosis única, 3 veces por semana en días consecutivos.

La dosis diaria administrada en un día de tratamiento se aproxima a 150 mg de trimetoprim/m<sup>2</sup>/día y 750 mg de sulfametoxazol/m<sup>2</sup>/día. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprim y 1600 mg de sulfametoxazol.

### Toxoplasmosis

#### Profilaxis primaria

*Adultos y niños mayores de 12 años:*

- 80 mg de trimetoprim/ 400 mg de sulfametoxazol diarios.
- 160 mg de trimetoprim/ 800 mg de sulfametoxazol 3 veces por semana.
- 160 mg de trimetoprim/ 800 mg de sulfametoxazol diarios.

*Niños:*

150 mg de trimetoprim/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día y 750 mg de sulfametoxazol/m<sup>2</sup> de superficie corporal /día en dos dosis. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprim y 1600 mg de sulfametoxazol.

### Tratamiento

*Adultos (en niños no hay datos disponibles)*

5 mg/kg de trimetoprim/ 25 mg/kg de sulfametoxazol/12 horas durante 6 semanas.

### Nocardiosis

10-15 mg/kg/día de trimetoprim /50-75 mg/kg/día de sulfametoxazol en dos o más dosis divididas durante un periodo de 3-6 meses. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe ser más prolongado. Todos los pacientes con afectación del SNC deben ser tratados durante al menos un año.

### Brucelosis

La elección del régimen de tratamiento antimicrobiano y la duración del mismo debe basarse en la forma de presentación y en la presencia de condiciones subyacentes que puedan contraindicar ciertos antibióticos.

*Adultos y niños mayores de 8 años:*

160 mg de trimetoprim/ 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas (1 tableta de Trimetoprim + Sulfametoxazol F 160 mg + 800 mg cada 12 horas o 2 tabletas de Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 mg + 400 mg cada 12 horas) durante 6 semanas.

*Niños menores de 8 años (en este grupo de edad se considera tratamiento de primera elección):*

10 mg/kg/día de trimetoprim y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol dividido en dos tomas (es decir, 5 mg/kg de trimetoprima/ 25 mg/kg de sulfametoxazol/ 12 horas) durante 6 semanas.

### Melioidosis

8 mg/kg de trimetoprim y 40 mg/kg de sulfametoxazol (máximo 320 mg de trimetoprim/1.600 mg de sulfametoxazol) cada 12 horas durante 3-6 meses.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes sulfonamidas, trimetoprim, co-trimoxazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños prematuros y niños a término menores de 6 semanas.
- Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda. Tanto el trimetoprim como las sulfamidas (aunque sulfametoxazol no específicamente) han sido asociadas con exacerbación clínica de la porfiria.
- Embarazo.
- Insuficiencia hepática y/o renal.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Adminístrese con precaución a pacientes con discrasias sanguíneas.

La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol de los microorganismos más comúnmente implicados en otitis media aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (*S. pneumoniae*) e infección no complicada del tracto urinario (*E. coli*) puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.

Se han producido casos raros de muerte, debidos a reacciones graves incluyendo necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad del aparato respiratorio.

Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe administrarse a pacientes con alteraciones hematológicas graves a excepción de aquellos casos en los que exista una supervisión médica estrecha.

Co-trimoxazol ha sido administrado a pacientes bajo tratamiento con citotóxicos con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o sangre periférica.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol, Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Trimetoprim + Sulfametoxazol durante periodos prolongados, o cuando se administra a pacientes con déficit de folato o a pacientes de edad avanzada debido a que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la ausencia de folato disponible. Estos cambios pueden revertir mediante la administración de ácido fólico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana.

En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la posología (Ver sección 4.2).

Debe mantenerse una diuresis adecuada en todo momento. Es rara la aparición de cristaluria *in vivo*, aunque se han encontrado cristales de sulfonamida en la orina de pacientes tratados. El riesgo se puede incrementar en pacientes con hipoalbuminemia.

En el tratamiento de pacientes con lesión grave del parénquima hepático, se debe tener cuidado debido a que pueden producirse cambios en la absorción y metabolismo de trimetoprim y sulfametoxazol.

#### Pacientes de edad avanzada

Se debe tener especial cuidado ya que se trata de un grupo más susceptible a las reacciones adversas y pueden sufrir con más probabilidad efectos graves como resultado de enfermedades coexistentes, por ejemplo, alteración de la función renal y/o hepática y/o uso concomitante de otros fármacos.

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

Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe ser utilizado en el tratamiento de la faringitis por estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*) ya que la erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos efectiva que con la penicilina.

Los pacientes fenilcetonúricos deben tener en cuenta que trimetoprim altera el metabolismo de la fenilalanina aunque este hecho no es significativo con una dieta restrictiva adecuada.

En pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia se recomienda una monitorización cuidadosa del potasio y sodio sérico.

#### Interferencia con pruebas analíticas

El trimetoprim interfiere con los ensayos para la determinación de metotrexato sérico cuando se usa dihidrofolato reductasa procedente de *Lactobacillus casei*. No ocurre dicha interferencia si la determinación de metotrexato se efectúa por radioinmunoensayo.

El trimetoprim puede interferir en la estimación de la creatinina plasmática cuando se usa la reacción de picrato alcalino. Esto puede originar una sobreestimación de la creatinina plasmática/sérica del orden del 10%.

La inhibición funcional de la secreción tubular renal de creatinina puede producir una falsa caída en el porcentaje de aclaramiento estimado de creatinina.

Co-trimoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En los pacientes de edad avanzada que sean tratados conjuntamente con diuréticos, especialmente tiazidas, puede incrementarse el riesgo de trombocitopenia e hiponatremia.

Algunos informes sugieren que los pacientes que reciben dosis de pirimetamina mayores de 25 mg por semana conjuntamente con co-trimoxazol pueden desarrollar anemia megaloblástica.

El tratamiento conjunto con zidovudina puede incrementar el riesgo de reacciones adversas hematológicas a co-trimoxazol. Si el tratamiento concomitante es necesario, se deben monitorizar los parámetros hematológicos.

La administración de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (co-trimoxazol) produce un incremento del 40 % en la exposición a lamivudina debido al componente trimetoprim. Lamivudina no produce efecto en la farmacocinética de trimetoprim o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Co-trimoxazol potencia la actividad anticoagulante de warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. Sulfametoxazol puede desplazarla de los lugares de unión a albúmina plasmática in vitro, por tanto se aconseja un cuidadoso control de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Co-trimoxazol prolonga la vida media de la fenitoína y si se administran conjuntamente se debe tener en cuenta el efecto excesivo de la fenitoína. Es importante vigilar el estado clínico del paciente y los niveles de fenitoína en suero.

Se ha notificado con poca frecuencia potenciación de la acción de antidiabéticos orales tipo sulfonilurea. Se deben vigilar las glucemias.

En pacientes tratados con co-trimoxazol y ciclosporina se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.

Cuando se administra trimetoprim simultáneamente con fármacos que forman cationes a pH fisiológico, y son parcialmente excretados por secreción renal activa (por ejemplo procainamida,

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

El uso conjunto de trimetoprim con digoxina ha mostrado un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina en algunos pacientes de edad avanzada.

Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otra medicación que produzca hiperpotasemia.

Co-trimoxazol puede incrementar los niveles de metotrexato libres en plasma por disminución de su secreción tubular. Además se puede producir una adición del efecto antifolato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores.

Si se considera que Trimetoprim + Sulfametoxazol es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato (ver sección 4.2).

El uso conjunto de rifampicina y Trimetoprim + Sulfametoxazol da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de trimetoprim después de una semana. No parece que tenga relevancia clínica.

Trimetoprim altera el metabolismo de fenilalanina (ver sección 4.4).

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Trimetoprim y sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida. Trimetoprim es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales (ver sección 5.3). Puede haber una asociación entre la exposición a antagonistas de folato y defectos de nacimiento en humanos, Por tanto, co-trimoxazol debe evitarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial de la madre sea mayor que el riesgo potencial del feto, pudiéndose considerar un suplemento de folato si se emplea co-trimoxazol durante el embarazo.

Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra Trimetoprim + Sulfametoxazol a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hiperbilirrubinemia neonatal, con un riesgo teórico asociado de kernicterus ya que en el recién nacido persisten durante varios días niveles plasmáticos significativos del fármaco de origen materno. Este riesgo teórico es particularmente relevante en niños con un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como prematuros o niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por lo que debe evitarse la administración de co-trimoxazol en la etapa final del embarazo.

##### Lactancia

Trimetoprim y sulfametoxazol se excretan en la leche materna.

Cuando los niños tienen, o están en riesgo particular de desarrollar hiperbilirrubinemia, son prematuros o tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), debe evitarse la administración de co-trimoxazol en madres lactantes.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trimetoprim + Sulfametoxazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Debido a que Trimetoprim + Sulfametoxazol contiene trimetoprim y una sulfonamida, el tipo y frecuencia de reacciones adversas asociadas a estos compuestos son las esperadas de acuerdo a la experiencia histórica.

Se definen las frecuencias como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Candidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia*, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD
Trastornos en el sistema inmunológico	Muy rara	Enfermedad del suero, anafilaxis, miocarditis alérgica, angioedema, fiebre farmacológica, vasculitis alérgica semejante a púrpura de Schoenlein-Henoch, periarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hiperpotasemia
	Muy rara	Hipoglucemia, hiponatremia, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Depresión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza
	Muy rara	Meningitis aséptica, convulsiones, neuritis periférica, ataxia, vértigo, acúfenos, mareos. La meningitis aséptica revirtió rápidamente con la interrupción de la medicación, pero recurrió en una serie de casos por la re-exposición tanto a co-trimoxazol como a trimetoprima sola.
Trastornos oculares	Muy rara	Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara	Tos, dificultad para respirar, infiltrados pulmonares. Tos, dificultad para respirar e infiltrados pulmonares

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		pueden ser indicadores iniciales de hipersensibilidad respiratoria, que en casos muy raros ha sido mortal.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nauseas, diarrea
	Poco frecuente	Vómitos
	Muy rara	Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Elevación de transaminasas séricas, elevación de los niveles de bilirrubina, ictericia colestática, necrosis hepática. La ictericia colestática y la necrosis hepática pueden ser mortales.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupciones cutáneas
	Muy rara	Fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción fija medicamentosa, eritema multiforme. Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4) La necrólisis epidérmica tóxica conlleva a una alta mortalidad.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy rara	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Alteración de la función renal (en algunos casos se notifica como insuficiencia renal), nefritis intersticial
Efectos asociados con el tratamiento de neumonitis por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ( <i>P. carinii</i> ) (conocida por las siglas PPC)	Muy rara	Reacciones graves de hipersensibilidad, erupciones, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, incremento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia, hiponatremia y rabdomiólisis. Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad a dosis altas utilizadas en el tratamiento de la PPC, teniendo que interrumpir el tratamiento. Si aparecen signos de depresión de la médula ósea, el paciente debe recibir suplementos de folinato cálcico (5-10 mg/día). Se han notificado también reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes con PPC al ser expuestos nuevamente a co-trimoxazol, en algunas ocasiones después de un intervalo de dosis de algunos días. Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes con VIH tratados con co-trimoxazol para la profilaxis o tratamiento de la PPC.

\*Informes de estudios han mostrado un aumento de riesgo de trombocitopenia con el uso de trimetoprim+Sulfametoxazol . el riesgo parece aumentar con algunos pacientes tales como aquellos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

#### **4.9. Sobredosis**

Los síntomas/signos por sobredosificación incluyen náuseas, vómitos, mareo y confusión.

En sobredosis aguda con trimetoprim se ha observado depresión de la médula ósea.

En caso de que el vómito no apareciera, debe ser inducido. Se debe realizar lavado gástrico a pesar de que la absorción a nivel gastrointestinal es normalmente muy rápida y se completa aproximadamente en 2 horas. Este puede no ser el caso en sobredosificación excesiva. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la eliminación por la orina es baja.

Ambas sustancias, trimetoprim y sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis.

La diálisis peritoneal no es efectiva.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados.

Código ATC: J01EE01

#### Mecanismo de acción

Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del ácido para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis del dihidrofolato que se produce en la célula bacteriana produciendo bacteriostasis. Trimetoprima inhibe de forma reversible la dihidrofolato reductasa bacteriana (DHFR), una enzima activa en la ruta metabólica del folato, que convierte dihidrofolato en tetrahidrofolato. Dependiendo de las condiciones, el efecto podría ser bactericida. Así, trimetoprim y sulfametoxazol bloquean dos etapas consecutivas en la biosíntesis de purinas y por lo tanto, ácidos nucleicos esenciales para muchas bacterias. Esta acción, produce una potenciación marcada de la actividad in vitro entre los dos agentes.

La afinidad de la trimetoprim para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación farmacocinética/farmacodinámica no ha sido establecida.

#### Mecanismo de resistencia

Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia bacteriana puede desarrollarse más lentamente con ambos compuestos, sulfametoxazol y trimetoprim en combinación, que con cualquiera de ellos por separado. La resistencia a sulfametoxazol puede producirse por diferentes mecanismos. Las mutaciones bacterianas provocan un aumento de la concentración de PABA que desplaza al sulfametoxazol originando una reducción del efecto inhibitor sobre la enzima dihidropteroato sintetasa. Otro mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos que origina la producción de la enzima dihidropteroato sintetasa alterada, con una afinidad reducida para el sulfametoxazol en comparación con la enzima salvaje. La resistencia a trimetoprim puede producirse por varios mecanismos, clínicamente el mecanismo más importante está mediado por plásmidos. Se produce a través de una mutación que da lugar a la producción de la enzima dihidrofolato reductasa alterada con una menor afinidad para la trimetoprim comparada con la enzima salvaje. Trimetoprim se une a la enzima DHFR plasmídica pero menos estrechamente que a la enzima bacteriana. La afinidad de trimetoprim para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

Igual que con otros agentes antimicrobianos, la actividad *in vitro* no implica necesariamente que se haya demostrado eficacia clínica y hay que tener en cuenta que las pruebas de sensibilidad satisfactoria se obtienen únicamente con el medio recomendado libre de sustancias inhibitorias, especialmente timidina y timina. Estos organismos incluyen:

#### Puntos de corte

Puntos de corte de acuerdo al EUCAST (2012) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Enterobacterias:  $S \leq 2$   $R > 4$

*Stenotrophomonas, maltophilia*:  $S \leq 4$   $R > 4$

*Acinetobacter*:  $S \leq 2$   $R > 4$

*Staphylococcus*:  $S \leq 2$   $R > 4$

*Enterococcus*:  $S \leq 0,032$   $R > 1$

*Streptococcus* grupo A:  $S \leq 1$   $R > 2$

*Streptococcus pneumoniae*:  $S \leq 1$   $R > 2$

*Hemophilus influenzae*:  $S \leq 0.5$   $R > 1$

*Moraxella catarrhalis*:  $S \leq 0.5$   $R > 1$

*Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gram negativos no fermentadores:  $S \leq 2^*$   $R > 4^*$

S = susceptible, R = resistencia \*Puntos de corte CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ya que para estos organismos los puntos de corte EUCAST no están actualmente disponibles.

Trimetoprim:sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprim.

#### Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia para las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo, siendo aconsejable consultar la información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar consejo cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que en al menos algunos tipos de infecciones la utilidad de este medicamento es cuestionable. Esta información proporciona únicamente una guía aproximada sobre las probabilidades de que un microorganismo sea sensible o no a trimetoprim/sulfametoxazol.

#### Especies frecuentemente sensibles

Aerobios Gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Staphylococcus saprophyticus*

Aerobios Gram-negativos:

- *Burkholderia pseudomallei*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Enterobacter cloacae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Klebsiella granulomatis*

#### Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:

Aerobios Gram-positivos:

- *Enterococcus faecalis*<sup>‡</sup>
- *Nocardia spp.*
- *Enterococcus faecium*<sup>‡</sup>
- *Streptococcus pneumoniae*

Aerobios Gram-negativos:

- *Citrobacter spp.*
- *Providencia spp.*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Salmonella enteritidis*
- *Escherichia coli*
- *Serratia marcescens*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Shigella spp.*
- *Proteus mirabilis*
- *Yersinia spp.\**
- *Proteus vulgaris*
- *Vibrio cholerae*

#### Organismos intrínsecamente resistentes:

Aerobios Gram-negativos:

- *Pseudomonas aeruginosa*<sup>§</sup>

\* excluyendo *Y. pestis*

<sup>‡</sup> Los enterococos son normalmente sensibles *in vitro* a la combinación trimetoprim-sulfametoxazol, aunque son resistentes a las sulfonamidas solas.

<sup>§</sup> *P. aeruginosa* es resistente a trimetoprim y moderadamente sensible a sulfonamidas. Aunque *in vitro* puede ser sensible a co-trimoxazol, se debe considerar resistente.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración oral, trimetoprim y sulfametoxazol se absorben rápida y casi completamente. La presencia de alimento no parece retrasar la absorción. El nivel máximo en sangre aparece entre una y cuatro horas después de la ingestión y el nivel alcanzado está relacionado con la dosis. Los niveles efectivos permanecen en 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. Ningún componente tiene un efecto apreciable sobre las concentraciones alcanzadas en sangre por el otro.

### Distribución

Trimetoprim es una base débil con un pKa de 7,4. Es lipofílica. Los niveles en tejido de trimetoprim son más altos normalmente que los niveles plasmáticos correspondientes, siendo los pulmones y riñones los que muestran concentraciones especialmente altas. Las concentraciones de trimetoprim en la bilis, líquidos y tejidos prostáticos, saliva, esputo y excreciones vaginales, exceden las del plasma. Los niveles en el humor acuoso, leche materna, líquido cefalorraquídeo, fluido del oído medio, líquido sinovial y líquido del tejido intersticial, son adecuados para la actividad antibacteriana. Trimetoprim pasa al líquido amniótico y tejidos fetales alcanzando concentraciones que se aproximan a las del suero materno.

Aproximadamente el 50% de trimetoprim en plasma se une a proteínas.

Sulfametoxazol es un ácido débil con un pKa de 6,0. La concentración de sulfametoxazol activo en líquido amniótico, humor acuoso, bilis, líquido cefalorraquídeo, fluido del oído medio, esputo, líquido sinovial y líquido de tejido (intersticial) es del orden del 20-50% de la concentración plasmática.

Aproximadamente el 66% del sulfametoxazol plasmático se une a proteínas plasmáticas. Los niveles plasmáticos o séricos de sulfametoxazol y trimetoprima pueden determinarse por HPLC.

### Eliminación

La semivida de trimetoprim en el hombre está en el intervalo 8,6 a 17 horas en caso de función renal normal. Cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 10 ml/minuto, se incrementa en un factor de 1,5-3. No parece que exista una diferencia significativa entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes.

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

La semivida de sulfametoxazol en el hombre es aproximadamente 9-11 horas en caso de función renal normal. No hay cambio en la semivida del sulfametoxazol activo cuando la función renal está

disminuida aunque se prolonga la semivida del metabolito principal acetilado cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 25 ml/min.

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Toxicidad para la reproducción: a dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos, se ha notificado que trimetoprim y sulfametoxazol producen fisura palatina y otras malformaciones fetales en rata, hallazgos típicos de antagonistas del folato. Los efectos con trimetoprim se evitaron con la administración conjunta de un suplemento de folato. En conejos, la muerte fetal se observó a dosis de trimetoprim superiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado (proviene de almidón de maíz), Povidona, almidón glicolato sódico (proviene de almidón papa), talco, estearato de magnesio, alcohol etílico\*, agua purificada\*.

\* se evapora en el proceso de fabricación

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conserve a temperatura inferior a 30 ° C, protegido de la luz y la humedad.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

**Trimetoprim + Sulfametoxazol 80 + 400 mg** se presenta en caja por 20 y 520 tabletas en blíster PVC/Aluminio.

Uso hospitalario: Caja por 100, 200, 300, 340, 600 y 900 tabletas en blíster PVC/Aluminio.

**Trimetoprim + Sulfametoxazol F 160 + 800 mg** se presenta en caja por 10, 100, 200, 210, 300, 600, 900 tabletas en blíster PVC/Aluminio.

Uso hospitalario: Caja por 240 tabletas en blíster PVC/Aluminio.  
No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

#### **7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque industrial Caucalesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

#### **8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

#### **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

21 de enero de 2016

#### **10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, Notas de seguridad de medicamentos, República de Panamá: Nota Informativa sobre Trimetoprim+Sulfametoxazol.

[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota\\_inf\\_0025\\_tmp\\_smx.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_inf_0025_tmp_smx.pdf) consultada el 21 de enero de 2016