

Nº Ref.:MT1908443/22
GZR/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 26154/22
Santiago, 17 de octubre de 2022

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Cynthia Valeska Peralta Medina, Responsable Técnico y D. Felipe Javier Ramírez Huerta, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1908443, de fecha de 28 de septiembre de 2022, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 28 de septiembre de 2022, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL, registro sanitario Nº F-6889/20.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2022092802669178, emitido por Tesorería General de la República con fecha 28 de septiembre de 2022.

TERCERO: que, la indicación terapéutica y el esquema posológico han sido evaluado y corregido en función a lo autorizado en los registros similares; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL, registro sanitario Nº F-6889/20, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES

Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFÉ SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Johans Brüggmann Fuentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COTRIMOXAZOL SUSPENSION ORAL

1.-DENOMINACIÓN

Nombre: Cotrimoxazol Suspensión Oral
Principio activo: Sulfametoxazol / Trimetoprima
Forma Farmacéutica: Suspensión Oral



2.-PRESENTACIÓN

Cada 5 mL de Suspensión Oral contiene:

Sulfametoxazol 200 mg
Trimetoprima 40 mg

Excipientes: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.

3.-CATEGORÍA

Grupo terapéutico: ~~Bactericida~~ Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados.

Código ATC: J01EE01

4.-INDICACIONES

Infecciones bacterianas causadas por gérmenes sensibles a la asociación demostrado por antibiogramas ~~la amplia gama de microorganismos susceptibles.~~

5.-DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis usual en adultos y niños mayores de 12 años: 160 mg Trimetoprima / 800 mg Sulfametoxazol (20 mL de Suspensión Oral) cada 12 horas.

Dosis usual niños 6 a 12 años: 80 mg Trimetoprima / 400 mg Sulfametoxazol (10 mL de Suspensión Oral) cada 12 horas.

Adultos

-Infecciones del tracto urinario: 160 mg de Trimetoprima /800 mg Sulfametoxazol al día por 14 días.

-Tratamiento de crisis de bronquios crónica: 160 mg de Trimetoprima /800 mg Sulfametoxazol cada 12 horas por 14 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

-Shigellosis por 160 mg de Trimetoprima /800 mg Sulfametoxazol al día por 5 días.
-Neumonía por *Pneumocytis carinni*: 20 mg/kg de trimetoprima/100 mg/kg de Sulfametoxazol en 4 dosis iguales cada 6 horas por 14-21 días.

Niños:

-Neumonía por *Pneumocytis carinni*: 20 mg/kg de trimetoprima/100 mg/kg de Sulfametoxazol en 4 dosis iguales cada 6 horas por 14-21 días.
-Otitis media e infecciones urinarias: 8mg/kg de trimetoprima/40 mg/kg de Sulfametoxazol cada 24 horas repartidas en 2 dosis iguales cada 12 horas por un periodo de 10 días.
-Shigellosis: 8 mg de Trimetoprima /40mg/kg de Sulfametoxazol cada 24 horas repartidas en 2 dosis iguales cada 12 horas por un periodo de 5 días.

6.-FARMACOLOGÍA CLÍNICA

6.1 Mecanismo de acción

Cotrimoxazol es un antibacteriano compuesto de dos principios activos: Sulfametoxazol y Trimetoprima. Esta combinación bloquea 2 pasos en la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas esenciales para el crecimiento de muchas bacterias.

Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del Ácido Para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis del Ácido Dihidrofólico que se produce en la célula bacteriana produciendo bacteriostasis.

Trimetoprima inhibe de forma reversible la enzima bacteriana dihidrofolato reductasa (DHFR), bloqueando selectivamente la conversión del ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico, un cofactor esencial en la biosíntesis de ciertos aminoácidos, purinas, timidina y finalmente del ADN.

La administración conjunta de Trimetoprima y Sulfametoxazol produce un sinergismo de la actividad que se atribuye a la inhibición de la producción de tetrahidrofolato en dos pasos secuenciales de su biosíntesis y al desarrollo más lento de resistencias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

6.2 FarmacocinéticaAbsorción.

Después de la administración oral, Trimetoprima y Sulfametoxazol se absorben rápida y casi completamente. La presencia de alimentos 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.

Distribución.

Trimetoprima es una base débil con un pKa de 7,4, por lo que se considera una molécula lipofílica. La concentración de Trimetoprima es mayor en tejidos como pulmones y riñones, que en los niveles plasmáticos. En 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. Trimetoprima pasa al líquido amniótico y tejidos fetales alcanzando concentraciones que se aproximan a las del suero materno. Aproximadamente el 50% de este principio activo se une a proteínas plasmáticas.

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 se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo.

Cotrimoxazol se metaboliza en el hígado. Trimetoprima se metaboliza a óxido y a metabolitos hidroxilados mientras que Sulfametoxazol es fundamentalmente N-acetilado y también conjugado con ácido glucurónico. El metabolito N-acetilado representa cerca del 15% de la cantidad total de sulfametoxazol en sangre.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL**

Sulfametoxazol también puede ser oxidado a hidroxilamina, un metabolito que, supuestamente, podría estar relacionado con reacciones adversas a las sulfonamidas.

Eliminación.

La vía principal de excreción de ambos fármacos es renal, se excretan en orina por filtración glomerular y secreción tubular.

En adultos con función renal normal, aproximadamente el 50 - 60% de Trimetoprima y el 45 - 70% de Sulfametoxazol administrados oralmente son excretados en orina dentro de las 24 horas. Aproximadamente el 80% de la cantidad de Trimetoprima administrada y el 20% de la cantidad de Sulfametoxazol se recuperan inalteradas en orina. La concentración urinaria de ambos fármacos disminuye en casos de insuficiencia renal.

Únicamente pequeñas cantidades de Trimetoprima son excretadas en heces por eliminación biliar.

Trimetoprima y Sulfametoxazol pueden ser eliminados parcialmente de la sangre por hemodiálisis, pero no totalmente.

6.3 Interacciones con otros fármacos**Fármacos que pueden interactuar con Cotrimoxazol:**

Fenitoína, Ácido Valproico, Metotrexato, Metildopa, Rifampicina, antidiabéticos orales, fenotiazinas, diuréticos, Digoxina, anticonceptivos, antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina).

Uso concomitante no recomendado:

- Diuréticos tiazidas: en pacientes de edad avanzada puede incrementarse el riesgo de trombocitopenia e hiponatremia.
- Lamivudina: la administración de Cotrimoxazol produce un incremento del 40% en la exposición a Lamivudina debido al componente Trimetoprima.
- Zidovudina: puede incrementar el riesgo de reacciones adversas hematológicas a Cotrimoxazol. Si el tratamiento concomitante es necesario, se deben monitorizar los parámetros hematológicos.

Combinaciones que requieren ser consideradas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

- Pirimetamina: dosis mayores de 25 mg por semana juntamente con Cotrimoxazol pueden desarrollar anemia megaloblástica.
- Warfarina: Cotrimoxazol 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 Cotrimoxazol.
- Fenitoína: Cotrimoxazol prolonga la vida media de la Fenitoína, por lo que es importante vigilar el estado clínico del paciente y los niveles de fenitoína en suero.
- Antidiabéticos orales (tipo sulfonilureas): se ha notificado con poca frecuencia potenciación de su acción. Se deben vigilar las glucemias.
- Ciclosporina: se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.
- Digoxina: el uso conjunto 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.
- Metotrexato: Cotrimoxazol puede incrementar los niveles de metotrexato libres en plasma por disminución de su secreción tubular. Además, se puede producir una adición del efecto anti-folato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores. Si se considera que Cotrimoxazol es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como Metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato.
- Rifampicina: El uso conjunto da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de Trimetoprima después de una semana. No parece que tenga relevancia clínica.

7.-INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN

7.1 Precauciones y Advertencias

- No debe ser utilizado en pacientes con daño renal o hepático, asma bronquial, deficiencia de folato y ancianos (especialmente si toma diuréticos).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

- Se debe evitar el consumo de alcohol mientras se está en tratamiento con Cotrimoxazol, ya que aumentan los riesgos de efectos adversos.
- Este medicamento debe ser administrado por el tiempo completo del tratamiento prescrito.
- Cotrimoxazol puede aumentar la sensibilidad de la piel a los rayos solares, por lo que se debe evitar exposiciones prolongadas al sol durante el tratamiento.
- No debe ser usado en neonatos ni niños menores de 2 años.
- Puede causar en algunas personas mareos y/o disminuir sus capacidades mentales para reaccionar frente a imprevistos, por lo que el paciente debe asegurarse del efecto que ejerce este medicamento antes de manejar vehículos o maquinaria peligrosa.

7.2 Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- Alergia a Sulfametoxazol (u otra sulfonamida), Trimetoprima u otro componente de la formulación.
- Pacientes con enfermedad hepática o renal severa, con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda, ya que tanto la Trimetoprima como las Sulfonamidas (aunque sulfametoxazol no específicamente) han sido asociadas con exacerbación clínica de la porfiria.
- Niños prematuros y niños a término menores de 6 semanas ~~con edad inferior a 2 meses. No se dispone de datos en niños de menos de 2 meses por lo que no se recomienda su uso en esta población.~~
- Pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato documentada.
- Insuficiencia renal y/o hepática grave.

7.3 Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

- Trimetoprima y sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

- Trimetoprima es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales. Por tanto, Cotrimoxazol 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 con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día) si se emplea Cotrimoxazol durante el embarazo.
- Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra Cotrimoxazol a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hiperbilirrubinemia neonatal. 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 Cotrimoxazol en la etapa final del embarazo.

Lactancia

- Trimetoprima 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 Cotrimoxazol en madres lactantes.

8.-REACCIONES ADVERSAS

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos: 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 $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD.
Trastornos del sistema inmunológico	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

Muy raras	Enfermedad del suero, anafilaxis, miocarditis alérgica, angioedema, lupus eritematoso sistémico.
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Candidiasis
Trastornos del metabolismo	
Muy frecuentes	Hiperpotasemia
Muy raras	Hipoglucemia, hiponatremia, anorexia.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza
Muy raras	Meningitis aséptica, convulsiones, ataxia, vértigo.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupciones cutáneas
Raras	Reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Muy raras	Fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, diarrea.
Poco frecuente	Vómitos.
Muy raras	Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Elevación de transaminasas séricas, elevación de los niveles de bilirrubina, ictericia colestásica.

9.- RECOMENDACIONES EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN**Síntomas.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COTRIMOXAZOL SUSPENSIÓN ORAL

Los signos y síntomas por sobredosificación incluyen náuseas, vómitos, mareos, pérdida del apetito, dolor de cabeza, somnolencia, depresión, inconsciencia, confusión y depresión de la médula ósea.

Tratamiento.

Se deberá interrumpir el tratamiento en caso de sobredosis. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la diuresis es baja. Tanto Trimetoprima como Sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es efectiva.

No existe un antídoto para la sobredosis con sulfonamidas.

Un antídoto eficaz para contrarrestar las reacciones adversas en el sistema hematopoyético ocasionadas por Trimetoprima es el Folinato de Calcio a dosis de 3 a 6 mg por vía intramuscular durante 5 – 7 días.

Período de eficacia: No almacenar a más de 25°C.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

