

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

23 NOV. 2015

N° Ref:

RF 686368/15

1° Registro:

F-22306/15

Firma Profesional:

COMPOSICION DEL PRODUCTO:

Cada ampolla de 5 mL contiene:

Sulfametoxazol 400 mg

Trimetoprima 80 mg

Excipientes: Propilenglicol, Sulfito de sodio anhidro, Dimetilacetamida, Hidróxido de sodio, Agua para inyectables, c.s.

CLASIFICACION TERAPEUTICA:

Antimicrobiano

Código ATC: J01EE01

ACCION FARMACOLOGICA:

Propiedades farmacodinámicas:

Farmacodinamia: Actividad in vitro: el sulfametoxazol inhibe competitivamente la utilización del ácido paraaminobenzoico, en la síntesis de dihidrofolato en la pared bacteriana, dando como resultado una bacteriostasis. El trimetoprim inhibe en forma reversible a la dihidrofolato- reductasa de origen bacteriano (DHFR, por su sigla en inglés), una enzima activa en la vía metabólica del folato que convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Dependiendo de las condiciones, el efecto puede llegar a ser bactericida. Por tanto, el trimetoprim y el sulfametoxazol bloquean 2 etapas consecutivas de la biosíntesis de purinas y, por consiguiente, de ácidos nucleicos esenciales para muchas bacterias. Esta acción produce una potenciación muy manifiesta de la actividad in vitro entre los 2 agentes. El trimetoprim se fija al DHFR de los plasmodios, pero con menos fuerza que a las enzimas bacterianas. Su afinidad por el DHFR de mamíferos es aproximadamente 50000 veces menor que la afinidad exhibida por la enzima bacteriana correspondiente. La mayoría de las bacterias patógenas comunes son sensibles in vitro al trimetoprim-sulfametoxazol, a concentraciones muy inferiores a las alcanzadas en la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

sangre, líquido intersticial y orina, después de administrar dosis recomendadas. Al igual que con otros agentes antimicrobianos, la actividad in vitro no necesariamente implica que se haya demostrado la eficacia clínica. Entre estos microorganismos se incluyen: Gramnegativos: Brucella, especies. Citrobacter, especies. Escherichia coli (incluyendo cepas enterotoxigénicas) Haemophilus ducreyi. Haemophilus influenzae (incluyendo cepas resistentes a la ampicilina). Klebsiella/Enterobacter, especies. Legionella pneumophila. Morganella morganii (denominada previamente Proteus morganii). Neisseria, especies. Proteus, especies. Providencia, especies (incluyendo la denominada previamente Proteus rettgeri). Ciertas especies de Pseudomonas, excepto aeruginosa. Salmonella, especies. Incluyendo S. typhi y paratyphi. Serratia marcescens. Shigella, especies. Vibrio cholerae. Yersinia, especies. Grampositivos: Listeria monocytogenes. Nocardia, especies. Staphylococcus aureus. Staphylococcus epidermidis y saprophyticus. Enterococcus faecalis. Streptococcus pneumoniae. Streptococcus viridans. Muchas cepas de Bacteroides fragilis son sensibles. Algunas cepas de las subespecies jejuni y Chlamydia de Campylobacter fetus son sensibles, sin indicio alguno de sinergia. Algunas variantes de micobacterias no tuberculosas son sensibles al sulfametoxazol, mas no al trimetoprim. Las cepas de Mycoplasmas, Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium tuberculosis y Treponema pallidum son insensibles. Sólo cuando se utilizan medios recomendados libres de sustancias inhibidoras, especialmente timidina y timina, se alcanzan pruebas de sensibilidad satisfactorias.

Propiedades Farmacocinética:

A través de una cromatografía líquida de alto desempeño, se pueden determinar las concentraciones séricas o plasmáticas de sulfametoxazol y trimetoprim. Después de administrar una infusión I.V. de Cotrimoxazol durante 1 hora, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de trimetoprim y sulfametoxazol más altas y en menor tiempo que con la administración oral de una dosis equivalente de COTRIMOXAZOL en presentación oral. Después de llevar a cabo una administración oral o I.V., no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas, vida media de eliminación y velocidades de excreción urinaria. El trimetoprim es una base débil, con una pKa de 7.3. Es lipofílico. Por lo general, las concentraciones tisulares de trimetoprim son mayores que las concentraciones plasmáticas correspondientes; en especial, los pulmones y los riñones exhiben concentraciones elevadas. Las concentraciones de trimetoprim que exceden a las plasmáticas tienen lugar en la bilis, líquido prostático e intersticial, saliva, sudor y secreciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

vaginales. Las concentraciones alcanzadas en el humor acuoso, leche materna, líquido cefalorraquídeo, líquido del oído medio, líquido sinovial y líquido intersticial, son adecuadas para una actividad antibacteriana. El trimetoprim llega al líquido amniótico y los tejidos fetales, alcanzando concentraciones aproximadas a las del suero materno. Aproximadamente el 50% de trimetoprim presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas. En el ser humano, la vida media varía de 8.6 a 17 horas, en presencia de una función renal normal. Experimenta un aumento factorial de 1.5 a 3.0, cuando la depuración de creatinina es inferior a 10 ml/minuto. Aparentemente, no hay diferencia significativa en los pacientes de edad avanzada, en comparación con los pacientes jóvenes. El trimetoprim no induce su propio metabolismo, por lo cual no se requiere modificar su dosificación durante el tratamiento a largo plazo. La vía principal de excreción del trimetoprim es la renal, ya que aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado, en un lapso de 24 horas. Se han identificado diversos metabolitos en la orina. Las concentraciones urinarias de trimetoprim varían ampliamente. El sulfametoxazol es un ácido débil, con una pKa de 6.0. La concentración de sulfametoxazol activo en el líquido amniótico, humor acuoso, bilis, líquido cefalorraquídeo, líquido del oído medio, esputo, líquido sinovial y líquido intersticial es del orden de 20-50% de la concentración plasmática. Aproximadamente el 66% de sulfametoxazol presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas. En el ser humano, la vida media es de aproximadamente 9 a 11 horas, en presencia de una función renal normal. En los pacientes que padecen insuficiencia renal, no se produce cambio alguno en la vida media del sulfametoxazol activo, pero sí una prolongación de la vida media del metabolito acetilado principal cuando la depuración de creatinina es inferior a 25 ml/minuto. La vía principal de excreción del sulfametoxazol es la renal; entre 15% y 30% de la dosis recuperada en la orina es en la forma activa. Los pacientes de edad avanzada experimentan un menor grado de depuración renal de sulfametoxazol. Información preclínica de seguridad: Toxicología en la reproducción: cuando se administran dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas para el ser humano, se ha notificado que el trimetoprim y el sulfametoxazol ocasionan hendidura de paladar y otras anomalías fetales en ratas, las cuales representan hallazgos tópicos de un antagonista del folato. Fue posible prevenir los efectos del trimetoprim al administrar concomitantemente un complemento de folato. En conejas, se observó pérdida fetal a dosis de trimetoprim superiores a las dosis terapéuticas para el ser humano.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

INDICACIONES Y USOS:

La indicación aprobada para este producto es: "Indicado en adultos y niños a partir de 2 meses de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Tratamiento de la neumonía producida por *Pneumocystis Jiroveci* (*P. carinii*)
- Nocardiosis.

Para las siguientes infecciones Cotrimoxazol está indicado cuando se considera inapropiado el uso de antibióticos recomendados normalmente en el tratamiento de primera línea de esta infección:

- Toxoplasmosis
- Listeriosis
- Tratamiento de infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina (MRSA) como Osteomielitis y Artritis séptica o infecciones de la piel y de los tejidos blandos".

USOS

Cotrimoxazol sólo debe utilizarse cuando, a juicio del médico, los beneficios terapéuticos excedan cualquier riesgo; se deberá considerar el uso de una monoterapia con algún agente antibacteriano eficaz. La sensibilidad bacteriana in vitro a los antibióticos varía geográficamente y a través del tiempo; al momento de seleccionar un tratamiento antibiótico, siempre se deberá considerar la situación local. Infecciones urinarias: Tratamiento de infecciones urinarias agudas que no presentan complicaciones. En los episodios iniciales de las infecciones urinarias que no presentan complicaciones, se recomienda instituir una monoterapia con algún agente antibacteriano eficaz, en vez de un tratamiento de combinación. Infecciones respiratorias: Tratamiento y prevención de la neumonía ocasionada por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) (ver Posología y Efectos Colaterales). Infecciones gastrointestinales: Los médicos deberán estar conscientes que, en el tratamiento de todos los pacientes con diarrea, la terapia de primera línea es el mantenimiento de una hidratación adecuada. Tratamiento de shigelosis; en algunas partes del mundo, este régimen terapéutico podría ser menos eficaz debido a enfermedades ocasionadas por microorganismos resistentes. Otras infecciones bacterianas ocasionadas por microorganismos sensibles: Existen varias infecciones bacterianas, ocasionadas por microorganismos sensibles, para las cuales podría ser adecuado instituir un tratamiento con Cotrimoxazol; en esas condiciones, el uso de Cotrimoxazol deberá estar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

sustentado en la experiencia clínica y la información local de estudios realizados in vitro. Cotrimoxazol en infusión puede ser útil en el tratamiento de: septicemia, sepsis intraabdominal, meningitis, nocardiosis, profilaxis de la toxoplasmosis.

CONTRAINDICACIONES:

Cotrimoxazol en Infusión no deberá administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas, trimetoprim, cotrimoxazol, furosemida, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, inhibidores de la anhidrasa carbónica o a cualquier excipiente de Cotrimoxazol. Cotrimoxazol en Infusión no deberá administrarse a bebés prematuros, ni a lactantes de término completo, en el período neonatal.

ADVERTENCIAS:

Advertencias: Cotrimoxazol solución inyectable para infusión I.V. sólo deberá usarse durante el período en el que el paciente no puede recibir terapia por vía oral, cuando el inicio del tratamiento es particularmente urgente, o si el paciente ya está recibiendo fluidos por vía I.V. Si bien Cotrimoxazol solución inyectable para infusión I.V. es útil en pacientes críticos, puede no tener ventaja sobre la presentación oral. Aunque en muy raras ocasiones, se han producido muertes ocasionadas por reacciones severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrosis epidérmica tóxica), necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad de las vías respiratorias. Se deberá suspender el tratamiento con Cotrimoxazol en Infusión a la primera aparición de un exantema (ver Efectos Colaterales). Cotrimoxazol en Infusión contiene sulfito. Esto puede ocasionar reacciones alérgicas, como síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos severos, en individuos sensibles. Es posible que se produzca una sobrecarga de líquidos, especialmente cuando se administren dosis muy altas a pacientes con enfermedades cardiopulmonares subyacentes. En todo momento, se deberá mantener una diuresis adecuada. Es raro que se presenten indicios de cristaluria in vivo, aunque se han observado cristales de sulfonamida en la orina refrigerada de pacientes tratados. En pacientes que padezcan hipoalbuminemia, el riesgo podría ser mayor. En aquellos pacientes que padezcan insuficiencia renal conocida, se deberán

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

adoptar medidas especiales (ver Posología). Se deberá tener precaución al tratar a pacientes que padezcan deterioro hepático parenquimatoso severo, ya que se podrían producir cambios en el grado de absorción y metabolismo del trimetoprim y sulfametoxazol. Al tratar a pacientes de edad avanzada, siempre se recomienda tener cuidado especial debido a que, como grupo, son más susceptibles a experimentar efectos adversos, y es más probable que desarrollen efectos graves, particularmente cuando existen condiciones subyacentes, por ejemplo, insuficiencia renal y/o hepática y/o uso concomitante de otros fármacos. Cuando se administra Cotrimoxazol durante períodos prolongados, o a pacientes de edad avanzada o con deficiencia de folato, es recomendable que se practiquen hemogramas periódicos y mensuales, ya que existe la posibilidad de que se produzcan cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio, debido a una falta de folato disponible. Estos cambios podrían revertirse al administrar ácido fólico (5 a 10 mg/día), sin interferir con la actividad antibacteriana. En pacientes que presenten deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-FD), se podría producir hemolisis. Cotrimoxazol deberá administrarse con precaución a pacientes que padezcan alergia severa o asma bronquial. Cotrimoxazol no deberá utilizarse en el tratamiento de la faringitis estreptocócica ocasionada por estreptococos betahemolíticos del Grupo A; con Cotrimoxazol, la erradicación de estos microorganismos orofaríngeos es menos eficaz que con el uso de alguna penicilina. Se ha observado que el trimetoprim afecta el metabolismo de la fenilalanina, pero esto no es significativo en pacientes fenilcetonúricos que se encuentran bajo una restricción alimenticia adecuada. Se deberá evitar la administración de Cotrimoxazol a pacientes que se encuentren en riesgo conocido o sospechoso de desarrollar porfiria aguda. Tanto el trimetoprim como las sulfonamidas (aunque no específicamente el sulfametoxazol) han sido asociados con exacerbaciones clínicas de porfiria. En aquellos pacientes que se encuentren en riesgo de desarrollar hiperpotasemia e hiponatremia, se deberán vigilar estrechamente las concentraciones séricas de potasio y sodio. Excepto cuando se utilice bajo supervisión cuidadosa, la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol no deberá administrarse a pacientes con trastornos hematológicos graves (véase Efectos Colaterales). La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol ha sido administrada a pacientes bajo tratamiento citotóxico con escaso o nulo efecto adicional en la médula ósea o sangre periférica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE****PRECAUCIONES:**

Precauciones: Embarazo y lactancia: El trimetoprim y el sulfametoxazol atraviesan la placenta, pero aún no se establece su perfil de seguridad en el embarazo humano. El trimetoprim es un antagonista del folato y, en estudios realizados en animales, se ha demostrado que ambos fármacos ocasionan anomalías fetales. Los estudios con control de casos han demostrado la posibilidad de que exista una asociación entre el grado de exposición a antagonistas de folato y el desarrollo de defectos congénitos en el ser humano. Por tanto, se debe evitar el uso de Cotrimoxazol durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, a menos que el beneficio potencial para la madre exceda el riesgo para el feto; si se administra Cotrimoxazol durante el embarazo, se deberá considerar el uso de un complemento de folato. El sulfametoxazol compete con la bilirrubina por la fijación a la albúmina plasmática. Como en el recién nacido persisten significativos niveles de droga derivados de su madre durante varios días, es posible que exista un riesgo de precipitación o exacerbación de hiperbilirrubinemia neonatal, con un riesgo teórico asociado de encefalopatía bilirrubínica, cuando se administre Cotrimoxazol a la madre cerca del momento del parto. En especial, este riesgo teórico es pertinente en lactantes que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia, como los prematuros y los que presenten deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El trimetoprim y el sulfametoxazol se excretan en la leche materna. Se debe evitar la administración de Cotrimoxazol en los embarazos tardíos, así como en madres lactantes o en lactantes que están o hayan estado en riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia. Además, se debe evitar la administración de Cotrimoxazol en lactantes menores de 8 semanas de edad, en vista de la predisposición de los lactantes pequeños a la hiperbilirrubinemia. Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria: No hay datos.

REACCIONES ADVERSAS:

Como Cotrimoxazol contiene trimetoprim y una sulfonamida, se espera que el tipo y la frecuencia de efectos adversos asociados con esos compuestos sean consistentes con la amplia experiencia histórica. Para determinar la frecuencia de los efectos adversos muy comunes a raros, se utilizó la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

información obtenida a partir de estudios clínicos realizados a gran escala que fueron publicados. Los efectos adversos muy raros se determinaron principalmente a partir de la información obtenida después de la comercialización, por lo cual se refieren a una tasa de notificaciones más que a una frecuencia "verdadera". Además, los efectos adversos podrían variar en incidencia, de acuerdo a la indicación. Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar los efectos adversos en términos de frecuencia de incidencia: muy común $< 1/10$, común $< 1/100$ y $< 1/10$, no común $< 1/1000$ y $< 1/100$, raro $< 1/10000$ y $< 1/1000$, muy raro $< 1/10000$.

Infecciones e infestaciones: Comunes: Proliferación de Candida. Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Muy raros: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes sensibles que presentan deficiencia de G-6-FD. Trastornos del sistema inmunitario: Muy raros: Enfermedad del suero, anafilaxia, miocarditis alérgica, angioedema, fiebre medicamentosa, vasculitis alérgica que se asemeja al púrpura de Henoch-Schoenlein, panarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico. Trastornos metabólicos y nutricionales: Muy común: Hiperpotasemia. Muy raros: Hipoglucemia, hiponatremia, anorexia. Trastornos psiquiátricos: Muy raros: Depresión, alucinaciones. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Muy raros: Meningitis aséptica, convulsiones, neuritis periférica, ataxia, vértigo, mareos. La meningitis aséptica fue rápidamente reversible al suspender el tratamiento medicamentoso, pero en varios casos recurrió tras una nueva exposición al cotrimoxazol o al trimetoprim, administrado en monoterapia. Trastornos vasculares: Comunes: Tromboflebitis local en el sitio de inyección. Trastornos respiratorios, torácicos y mediasténicos: Muy raros: Tos, disnea, infiltrados pulmonares. Los eventos de tos, disnea e infiltrados pulmonares podrían ser indicadores prematuros de hipersensibilidad respiratoria que, aunque en muy raras ocasiones, ha llegado a ser mortal. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Náuseas, diarrea. No común: Vómito. Muy raros: Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis. Trastornos oculares: Muy raro: Uveítis. Trastornos hepatobiliares: Muy raros: Ictericia colestásica, necrosis hepática. En pacientes de alto riesgo, se han registrado cambios hepáticos, incluso la muerte. Los eventos de ictericia colestásica y necrosis hepática podrían ser mortales. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Comunes: Exantemas. Muy raros: Fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa fija, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrosis epidérmica tóxica). El síndrome de Lyell se encuentra relacionado con una tasa elevada de mortalidad. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

conjuntivo: Muy raros: Artralgia, mialgia. Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Deterioro de la función renal (en ocasiones notificado como insuficiencia renal), nefritis intersticial. Efectos asociados con el tratamiento de la neumonía ocasionada por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) (NPC). Muy raros: reacciones severas de hipersensibilidad, exantema, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas, rabdomiolisis. Al administrar las dosis elevadas que se utilizan en el tratamiento de la NPC, se han notificado reacciones severas de hipersensibilidad que demandan la suspensión del tratamiento. Si el paciente presenta signos de depresión medular, deberá recibir un complemento de folinato de calcio (5 a 10 mg/día). En pacientes con NPC que son expuestos nuevamente a Cotrimoxazol, se han notificado reacciones severas de hipersensibilidad, en ocasiones después de un intervalo posológico de unos cuantos días. Se han reportado casos de rabdomiolisis en pacientes VIH positivos que reciben tratamiento o profilaxis con Cotrimoxazol de NPC. La administración concomitante de difenhidramina I.V. es capaz de permitir una infusión continua.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

Aparentemente, los pacientes de edad avanzada que se encuentren recibiendo tratamiento concurrente con diuréticos, principalmente tiazidas, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia con o sin púrpura. Las notificaciones ocasionales sugieren que los pacientes que se encuentren bajo tratamiento profiláctico de la malaria con pirimetamina, a dosis superiores a 25 mg semanales, podrían desarrollar anemia megaloblástica si se prescribe Cotrimoxazol de manera concurrente. En algunas situaciones, el tratamiento concomitante con zidovudina podría aumentar el riesgo de desarrollar efectos adversos hematológicos a Cotrimoxazol. Si se requiere administrar un tratamiento concomitante, se deberá considerar la vigilancia de los parámetros hematológicos. La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) produce un aumento de 40% en el grado de exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. La lamivudina no produce efecto alguno en el perfil farmacocinético del trimetoprim o sulfametoxazol. Se ha demostrado que Cotrimoxazol potencia la actividad anticoagulante de la warfarina, a través de una inhibición estereoselectiva de su metabolismo. El sulfametoxazol es capaz de desplazar a la warfarina de los sitios de fijación a proteínas plasmáticas (albúminas) in vitro. Durante el tratamiento con Cotrimoxazol, se recomienda instituir un control

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

cuidadoso de la terapia anticoagulante. Cotrimoxazol prolonga la vida media de la fenitoína. Por tanto, si este fármaco es administrado de manera concurrente, el médico prescriptor deberá estar alerta sobre un posible efecto excesivo de la fenitoína. Se recomienda instituir una vigilancia estrecha de la enfermedad del paciente y de las concentraciones séricas de fenitoína. No es común que se produzcan interacciones con agentes hipoglucemiantes, pertenecientes a la clase de las sulfonilureas, pero se han notificado potenciaciones. El uso concurrente de rifampicina y Cotrimoxazol da como resultado una disminución de la vida media del trimetoprim en el plasma, después de un período de aproximadamente una semana. No se cree que esto tenga significancia clínica. En pacientes tratados con Cotrimoxazol y ciclosporina, posterior a un trasplante de riñón se ha observado un deterioro reversible en la función renal. Cuando se administra trimetoprim de manera simultánea con fármacos formadores de cationes a un pH fisiológico, y que además son excretados parcialmente por secreción renal activa (por ej.: procainamida, amantadina), existe la posibilidad de que se produzca una inhibición competitiva de este proceso, la cual podría aumentar las concentraciones plasmáticas de 1 o ambos fármacos. Se ha demostrado que el uso concomitante de trimetoprim con digoxina aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina en una proporción de pacientes de edad avanzada. Se deberá tener precaución en los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con cualquier otro fármaco que pudiera ocasionar hiperpotasemia. Cotrimoxazol es capaz de incrementar las concentraciones plasmáticas del metotrexato libre. Si se considera adecuado administrar un tratamiento con Cotrimoxazol en pacientes que se encuentren recibiendo otros fármacos antifolato, como el metotrexato, se deberá considerar la administración de un complemento de folato (ver Advertencias). Trimetoprim puede interferir con el metabolismo de ácido fólico y el sulfametoxazol puede causar kernicterus debido a la inmadurez de los sistemas enzimáticos del recién nacido. No se debe usar durante la lactancia. Interacciones con pruebas de laboratorio: El trimetoprim es capaz de interferir en la estimación de las concentraciones séricas/plasmáticas de creatinina, cuando se utiliza la reacción de picrato alcalino. Esto puede ocasionar una sobreestimación del orden de 10%. La inhibición funcional de la secreción tubular renal de creatinina es capaz de producir un descenso falso en la velocidad estimada de depuración de creatinina. El trimetoprim interfiere en los análisis de metotrexato sérico, cuando se utiliza dihidrofolato reductasa de *Lactobacillus casei* en los mismos. No se produce interferencia alguna si se utiliza un análisis radioinmunitario para cuantificar las concentraciones de metotrexato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

Cotrimoxazol es capaz de afectar los resultados de las pruebas de la función tiroidea, pero es probable que esto tenga escasa o nula significancia clínica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se desconoce la dosis máxima tolerada en los seres humanos. Las náuseas, el vómito, los mareos y la confusión son signos/síntomas probables de una sobredosificación. En casos de sobredosificación aguda con trimetoprim, se ha notificado depresión medular. Si la diuresis es baja, se recomienda administrar líquidos, de acuerdo al estado de la función renal del paciente. En caso de una sobredosificación conocida, sospechosa o accidental, suspenda el tratamiento. La acidificación de la orina aumentaría la velocidad de eliminación del trimetoprim. Una diuresis inducida, adicionada a la alcalinización de la orina, aumentará la velocidad de eliminación del sulfametoxazol. La alcalinización reducirá la velocidad de eliminación del trimetoprim. La administración de folinato de calcio (5 a 10 mg/día) revertirá cualquier efecto de deficiencia de folato que pudiera producir el trimetoprim en la médula ósea. Se recomienda instituir medidas complementarias generales. Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol activo son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es eficaz.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Cotrimoxazol es un medicamento que se administra por perfusión lenta por vena según indicación médica. Cotrimoxazo I.V. no debe ser inyectado directamente en la vena, solo puede ser utilizado después de diluirse en las soluciones destinadas a tal fin.

La dosis de Cotrimoxazol I.V. a administrar depende de la condición médica, edad, peso y respuesta al tratamiento.

Esta medicación sólo puede ser administrada por personal de salud capacitado.

Antes de usar Cotrimoxazol I.V., se debe controlar visualmente si presenta partículas o turbidez, de ser así no se debe utilizar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

Las soluciones con Cotrimoxazol I.V. deben prepararse inmediatamente antes de su empleo y administradas dentro de las 6 horas a temperatura ambiente y con luz diurna difusa. Luego del agregado de Cotrimoxazol I.V. se agitará el envase para obtener una solución uniforme. Si se observa turbidez o cristalización antes de o durante la perfusión I.V., debe ser reemplazada por otra solución recién preparada.

Para obtener niveles efectivos en sangre la duración de la perfusión, que dependerá de la cantidad de líquido, no debe exceder de una hora y media. La duración normal es de 30-60 minutos.

La solución para perfusión preparada de Cotrimoxazol I.V. no debe ser mezclada con otros medicamentos o soluciones.

Dosis estándar para adultos y niños mayores de 12 años: dos ampollas (10 ml), cada 12 horas (dos veces al día, por la mañana y por la noche).

Dosis elevadas (para casos particularmente severos): tres ampollas (15ml), cada 12 horas (dos veces por día, por la mañana y por la noche).

Niños menores de 12 años: la dosis promedio es de aproximadamente 2ml/5Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis iguales, cada 12 horas (por la mañana y por la noche). Por lo tanto, la base recomendada para la dosis en niños es de 6 mg de trimetoprima mas 30mg de sulfametoxazol por kilo de peso corporal por día.

Duración del tratamiento: Cotrimoxazol I.V. solamente debe ser administrado durante el período en que sea imposible el tratamiento oral; la dosis estándar no debe exceder los 5 días consecutivos y la dosis elevada los 3 días consecutivos.

Instrucciones especiales: Cotrimoxazol I.V. debe ser diluido antes de su empleo. Las siguientes soluciones pueden ser utilizadas para dilución: glucosa al 5% o 10%, dextrano 6% en glucosa 5%, solución de Ringer (USP) cloruro de sodio (al 0,9 %), cloruro de sodio al 0,18%+ glucosa al 4%.

Para preparar la solución debe tenerse en cuenta el siguiente esquema basado en la proporción de 1 ml de Cotrimoxazol I.V. en aproximadamente 25-30 ml de solución:

1 ampolla (5ml) en 125 ml de solución.
2 ampollas (10 ml) en 250 ml de suero.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

3 ampollas (15 ml) en 500 ml de solución.

Instrucciones para dosificaciones especiales:

Neumonía por *Pneumocystis carinii*

La posología recomendada para pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii* es de hasta 20 mg/kg de TM y 100 mg de SMZ por día, distribuidas en dosis iguales cada 6 horas, durante 14 días.

Pacientes con nocardiosis

La dosis diaria recomendada para adultos con nocardiosis es de 480-640 mg de TM y 2.400-3.200 mg de SMZ durante un mínima de 3 meses. La dosis se adecua a la edad del paciente, su peso, la función renal y la gravedad de la infección.

Pacientes con insuficiencia renal:

Clearance de creatinina

> 30 ml/min

15-30 ml/min

< 15 ml/min

Posología recomendada

Posología estándar

Mitad de la posología estándar

No se aconseja su uso

Pacientes ancianos:

A los pacientes ancianos con función renal normal se les debe administrar la dosis habitual para los adultos.

El uso innecesario o incorrecto de cualquier tipo de antibiótico puede derivar en una disminución considerable de su efectividad.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo X ampollas de 5 mL.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

A temperatura inferior a 25 °C, protegido de la luz.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

BIBLIOGRAFÍA:

1. "Trimethoprim/Sulfamethoxazole". Retrieved 21 June 2013.
2. "Co-trimoxazole". Martindale: The Complete Drug Reference. London, UK: Pharmaceutical Press. 23 September 2011. Retrieved 7 January 2014.
3. "Bactrim, Bactrim DS (trimethoprim/sulfamethoxazole) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more". Medscape Reference. WebMD. Retrieved 13 January 2014.
4. "WHO Model List of Essential Medicines" (PDF). World Health Organization. October 2013. Retrieved 22 April 2014.
5. Brumfitt, W; Hamilton-Miller, JM (December 1993). "Reassessment of the rationale for the combinations of sulphonamides with diaminopyrimidines". *Journal of Chemotherapy* 5 (6): 465–9. PMID 8195839.
6. "Co-trimoxazole use restricted". *Drug Ther Bull* 33 (12): 92–3. December 1995. doi:10.1136/dtb.1995.331292. PMID 8777892.
7. Falagas ME, Grammatikos AP, Michalopoulos A (October 2008). "Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics". *Expert Rev Anti Infect Ther* 6 (5): 593–600. doi:10.1586/14787210.6.5.593. PMID 18847400.
8. Wormser, GP; Keusch, GT; Heel, RC (December 1982). "Co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole): an updated review of its antibacterial activity and clinical efficacy". *Drugs* 24 (6): 459–518. doi:10.2165/00003495-198224060-00002. PMID 6759092.
9. Yang, J; Xie, RH; Krewski, D; Wang, YJ; Walker, M; Wen, SW (May 2011). "Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight" (PDF). *International Journal of Infectious Diseases* 15 (5): e336–e341. doi:10.1016/j.ijid.2011.01.007. PMID 21345707.
10. "BACTRIM®" (PDF). TGA eBusiness Services. Roche Products Pty Limited. 18 September 2012. Retrieved 13 January 2014.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CO-TRIMOXAZOL 400/80 SOLUCIÓN INYECTABLE

11. van der Veen, EL; Rovers, MM; Albers, FW; Sanders, EA; Schilder, AG (May 2007). "Effectiveness of trimethoprim/sulfamethoxazole for children with chronic active otitis media: a randomized, placebo-controlled trial" (PDF). *Pediatrics* 119 (5): 897-904. doi:10.1542/peds.2006-2787. PMID 17473089.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**