

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Broncovir suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Broncovir contiene: 10,66 mg de trimetoprim, 53,33 mg de sulfametoxazol y 16,66 mg de sulfoguaiacolato potásico.

Excipientes con efecto conocido: cada ml de Broncovir contiene 400 mg de sacarosa y 22,22 mg de sulfito amónico.

Para ver la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión de color blanco-amarillento, olor y sabor a frambuesa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Broncovir está indicado en adultos, adolescentes y niños (2-11 años) para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1) que además precisen la acción combinada de un expectorante:

- Tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).
- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes sin factores de riesgo.

Para la siguiente infección Broncovir 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
- Sinusitis bacteriana aguda

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

4.2. Posología y forma de administración

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)

Adultos, adolescentes y niños:

20 mg de trimetoprima 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 ≥ 5 microgramos/ml (Ver sección 4.8).

La dosis diaria administrada en un día de tratamiento se aproxima a 150 mg de trimetoprima/día y 750 mg de sulfametoxazol/día. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes sin factores de riesgo, otitis media aguda y sinusitis bacteriana aguda:

- Adultos y adolescentes (12 a 18 años):

160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol/12 horas (15 ml de Broncovir suspensión oral cada 12 horas).

- Niños (2-11 años):

40 mg de trimetoprima/ 200 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (3,75 ml de Broncovir suspensión oral cada 12 horas).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Los datos disponibles no indican que se deba ajustar la dosis en esta población, por lo tanto se utilizará la dosis estándar.

Pacientes con insuficiencia renal:

Adultos y adolescentes (12 a 18 años)

<u>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</u>	<u>Dosis recomendada</u>
> 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 Broncovir. 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.

No se dispone de información para niños menores de 12 años.

4.3. Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfonamidas, trimetoprima, cotrimoxazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda. Tanto la trimetoprima como las sulfamidas (aunque sulfametoxazol no específicamente) han sido asociadas con exacerbación clínica de la porfiria.
- Niños menores de 2 años.
- Embarazo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol de los microorganismos más comúnmente implicados en otitis media aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (*S. pneumoniae*) 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.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente relacionadas con el uso de cotrimoxazol (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET)).

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de reacciones cutáneas, así como vigilar la aparición de las mismas. El periodo más frecuente de aparición de SSJ o NET son las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan signos o síntomas de SSJ o NET (p. ej. erupción cutánea progresiva, frecuentemente con ampollas o lesiones mucosas), debe suspenderse el tratamiento con cotrimoxazol.

Los mejores resultados en el abordaje del SSJ y NET se obtienen mediante un diagnóstico precoz y la retirada del medicamento sospechoso. La suspensión temprana del medicamento sospechoso se ha relacionado con un mejor pronóstico.

Aquellos pacientes que desarrollen SSJ o NET con el uso de cotrimoxazol, no deben ser tratados posteriormente con cotrimoxazol.

Broncovir no debe administrarse a pacientes con alteraciones hematológicas graves a excepción de aquellos casos en los que exista una supervisión médica estrecha. Cotrimoxazol ha sido administrado a pacientes bajo tratamiento con citotóxicos con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o sangre periférica.

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Broncovir 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 trimetoprima y sulfametoxazol.

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

Los pacientes fenilcetonúricos deben tener en cuenta que trimetoprima 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.

Toxicidad respiratoria

Durante el tratamiento con cotrimoxazol, se han notificado casos muy raros y graves de toxicidad respiratoria, que a veces evolucionan a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea asociada a signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de SDRA. En tales circunstancias, se deberá interrumpir la administración de cotrimoxazol y administrar el tratamiento adecuado.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Se han notificado en muy raras ocasiones casos de linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes tratados con cotrimoxazol. La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej. fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece un diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, se debe suspender el tratamiento con cotrimoxazol.

Reacciones cutáneas graves (SCARs)

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o fatales, en asociación con el tratamiento con trimetoprima (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, el tratamiento con trimetoprima debe interrumpirse inmediatamente y considerarse un tratamiento alternativo (según corresponda).

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de trimetoprima, el tratamiento no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

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.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 3 g de sacarosa por 7,5 ml, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltosa y pacientes diabéticos.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene sulfito amónico.

Interferencia con pruebas analíticas:

La trimetoprima 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.

La trimetoprima 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.

Cotrimoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las sulfamidas pueden potenciar la acción de otros medicamentos (como el metotrexato) por desplazamiento de los mismos de su unión a proteínas plasmáticas. En particular, los pacientes bajo tratamiento antidiabético o anticoagulante oral deben ser vigilados durante la terapia conjunta. Si se observase variación en la respuesta a las dosis usuales de anticoagulante o antidiabético, se reajustará dicha dosis durante el período de administración concomitante con sulfamida.

La administración previa o simultánea de diuréticos o tiazidas primarias con cotrimoxazol, puede entrañar mayor riesgo de trombocitopenia, especialmente en ancianos con insuficiencia cardíaca.

El producto 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 la condición del paciente y la cantidad de fenitoína en suero.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de la asociación trimetoprima/sulfametoxazol no ha sido establecida en mujeres gestantes, su uso está contraindicado. A dosis superiores a las terapéuticas, trimetoprim ha mostrado tener efectos teratogénicos en ratas, comportándose como un antagonista del folato, pudiendo prevenirlo mediante la administración de folato en la dieta. No han sido demostradas malformaciones en conejos, pero a dosis 10 veces superiores a las terapéuticas se observó un incremento de muerte fetal. Debido a que trimetoprim y sulfametoxazol pueden interferir con el metabolismo del ácido fólico, cotrimoxazol no se debe utilizar, excepto si el beneficio para la madre supera el riesgo para el feto.

Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra trimetoprima/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 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos anorexia) y dermatológicos (rash o urticaria). Muy raras con riesgo para la vida son las reacciones asociadas al cotrimoxazol, entre las que se incluyen reacciones dermatológicas severas, discrasias sanguíneas y reacciones hepatotóxicas.

Se emplea la siguiente tabla para clasificar los efectos adversos en términos de frecuencia:

Muy frecuentes ($>1/10$)

Frecuentes ($>1/100$ y $<1/10$)

Poco frecuentes ($>1/1.000$ y $<1/100$)

Raras ($>1/10.000$ y $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Candidiasis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: 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 raras: 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 frecuentes: hiperpotasemia

Muy raras: Hipoglucemia, hiponatremia, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Depresión, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso central:

Frecuentes: Dolor de cabeza

Muy raras: 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 cotrimoxazol como a trimetoprima sola.

Trastornos oculares:

Muy raras: Uveítis

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: shock circulatorio

Se han notificado casos de shock circulatorio, a menudo acompañados de fiebre y que no responden al tratamiento habitual de hipersensibilidad, con sulfametoxazol + trimetoprima, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: tos, disnea, infiltrados pulmonares

Tos, disnea e infiltrados pulmonares pueden ser indicadores iniciales de hipersensibilidad respiratoria, que en casos muy raros puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, diarrea

Poco frecuentes: Vómitos

Muy raras: Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: 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:

Frecuentes: erupciones cutáneas

Muy raras: Fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción fija medicamentosa, eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: Dermatitis neutrofílica aguda febril (síndrome de Sweet), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Muy raras: artralgia, mialgia, rabdomiólisis, debilidad.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Alteración de la función renal (en algunos casos se notifica como insuficiencia renal), nefritis intersticial

Efectos asociados con el tratamiento de neumonitis por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) (conocida por las siglas PPC)

Muy raras: 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 cotrimoxazol, en algunas ocasiones después de un intervalo de dosis de algunos días.

Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes con VIH tratados con cotrimoxazol para la profilaxis o tratamiento de la PPC.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir vómitos, alteraciones visuales y mentales, ictericia, púrpura y petequias. Casos muy graves pueden dar lugar a hematuria, anuria o cristaluria.

En sobredosis aguda con trimetoprima 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. La alcalinización de la orina favorece la eliminación del sulfametoxazol. Ambas sustancias, trimetoprima y sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es efectiva.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden requerir en ciertos casos el empleo de corticoides.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Expectorantes y/o mucolíticos con antiinfecciosos. Código ATC: R05CZ

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, trimetoprima 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 trimetoprima para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

El sulfaguayacolato potásico es un expectorante que actúa estimulando los mecanismos de eliminación del moco.

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 trimetoprima 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 trimetoprima 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 trimetoprima comparada con la enzima salvaje. Trimetoprima se une a la enzima DHFR plasmídica pero menos estrechamente que a la enzima bacteriana. La afinidad de la trimetoprima 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.

Puntos de corte

Puntos de corte de acuerdo al EUCAST (2014) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

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: $S \leq 0.5$ $R > 1$

S = sensible, R = resistente

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

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 trimetoprima/sulfametoxazol.

<u>Especies frecuentemente sensibles</u>
Aeróbios Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeróbios Gram-negativos: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:</u>
<u>Aeróbios Gram-positivos:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El cotrimoxazol es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad es del 99%, alcanzando niveles plasmáticos máximos en 1-2 horas.

Los perfiles farmacocinéticos del sulfametoxazol y del trimetoprim están íntimamente “concertados” (aunque no de manera perfecta) para alcanzar una proporción constante de 20:1 en sus concentraciones en sangre y en tejido, aunque la proporción en sangre suele exceder de 20:1 y la que se halla en tejidos suele ser menor.

Después de ingerir una sola dosis del preparado en combinación, el trimetoprim se absorbe con mayor rapidez que el sulfametoxazol. La administración concomitante de ambos al parecer torna lenta la absorción del sulfametoxazol. Por lo común, en término de 2 horas se alcanzan cifras máximas de trimetoprim en sangre en casi todos los enfermos, en tanto que las de sulfametoxazol se producen unas 4 horas después de una sola dosis oral.

Las vidas medias, de manera aproximada, son para el trimetoprim (8-11 horas) y para el sulfametoxazol (10-13 horas).

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim (la proporción habitual es de 5:1) dos veces al día, las concentraciones máximas de ambos en plasma son de 40 y 2 µg/ml, que son las óptimas. Las cifras máximas son semejantes (46 y 3,4 µg/ml) después de goteo intravenoso de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim en un lapso de una hora.

Distribución

El cotrimoxazol es ampliamente distribuido por los tejidos y fluidos orgánicos, alcanzando elevadas concentraciones en el aparato genitourinario, aparato respiratorio e hígado. Difunde a través de las barreras placentaria, mamaria y meníngea (incluso en ausencia de inflamación), penetra fácilmente en líquido cefalorraquídeo y esputo, y también en bilis se identifican elevadas concentraciones de cada uno de los componentes de la asociación.

El trimetoprim se distribuye y concentra rápidamente en tejidos y, en promedio, el 40% de él queda ligado a proteínas plasmáticas en ausencia de sulfametoxazol, mientras que este último está ligado en un 65% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de trimetoprim es 9 veces mayor al del sulfametoxazol.

Eliminación

El cotrimoxazol es metabolizado en el hígado: el trimetoprim es metabolizado mediante reacciones de oxidación e hidroxilación, mientras que el sulfametoxazol es metabolizado mediante reacciones de acetilación y conjugación con ácido glucurónico. Ambos medicamentos son rápidamente eliminados por filtración glomerular y secreción tubular.

En adultos con función renal normal, aproximadamente el 60 % del trimetoprim y del 25 al 50% del sulfametoxazol administrado por vía oral, es excretado en la orina a las 24 horas. Aproximadamente el 66,8% del trimetoprim y el 84,5% del sulfametoxazol recuperados en la orina de estos adultos se encuentra inalterado, después de una dosis oral.

La velocidad de excreción y las concentraciones urinarias de ambos medicamentos, disminuyen de manera significativa en personas con uremia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología reproductiva: A dosis que exceden la dosis terapéutica recomendada en humanos, se ha comunicado que en ratas el trimetoprim y el sulfametoxazol causan paladar hendido y otras anomalías fetales; hallazgos típicos de un folato antagonista. Los efectos con el trimetoprim pueden evitarse mediante la administración concomitante de folato en la dieta. En conejos se observó pérdida del feto a dosis de trimetoprim que excedían las dosis terapéuticas para humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarina sódica
Sacarosa
Celulosa microcristalina
Aroma de frambuesa (contiene sulfito amónico)
Benzoato de sodio (E-211)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna precaución especial de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico de color ámbar conteniendo 150 ml con tapón plástico de color blanco.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.
C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II
28923 Alcorcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

45.611

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

14 de febrero de 1968

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026