

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Balsoprim® 26,6mg/ml+5,4mg/ml+0,5mg/ml suspensión oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Balsoprim 26,6mg/ml+5,4mg/ml+0,5mg/ml suspensión oral contiene:

- 26,6 mg de sulfametoxazol.
- 5,4 mg de trimetoprima.
- 0,5 mg de bromhexina hidrocloreuro.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de suspensión contiene:

Sodio.....	3,43 mg
Parahidroxibenzoato de metilo (E218).....	1,80 mg
Parahidroxibenzoato de propilo (E216).....	0,20 mg
Sorbitol (E420).....	191,10 mg
Propilenglicol.....	2,02 mg

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Balsoprim es una suspensión oral de color amarillento, de sabor y olor aromático, predominando el sabor a plátano.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Balsoprim 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 mucolítico:

- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes sin factores de riesgo.

Para la siguiente infección 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

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

#### *Adultos:*

Para todas las indicaciones, la dosis estándar para adultos es de 20 ml tres veces al día que corresponde a 324 mg de trimetoprima/ 1596 mg de sulfametoxazol/ 30 mg de bromhexina/24 horas

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

#### *Población pediátrica*

- Niños mayores de 12 años y adolescentes: La posología recomendada para niños mayores de 12 años es de 20 ml tres veces al día que corresponde a 324 mg de trimetoprima/1596 mg de sulfametoxazol/30 mg de bromhexina/24 horas.
- Niños de 6 a 12 años: La posología recomendada para niños con edades comprendidas entre 6 y 12 años es de 10 ml tres veces al día, que corresponde a 162 mg de trimetoprima/798 mg de sulfametoxazol/15 mg de bromhexina/24 horas
- Niños de 2 a 6 años: La posología recomendada para niños con edades comprendidas entre 2 y 6 años es de 5 ml tres veces al día, que corresponde a 81 mg de trimetoprima/399 mg de sulfametoxazol/7,5 mg de bromhexina/24 horas.

<i>Edad del niño</i>	<i>Dosis</i>
>12 años	20 ml 3 veces al día
De 6 a 12 años	10 ml 3 veces al día
De 2 a 6 años	5 ml 3 veces al día
<2 años	Contraindicado

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

Balsoprim debe utilizarse con precaución en 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):

Aclaramiento de creatinina (ml /min)	Dosis
> 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 Balsoprim. 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.

#### *Pacientes con alteraciones de la función hepática*

Balsoprim debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Balsoprim se administra por vía oral.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a sulfametoxazol, trimetoprima, bromhexina 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.
- No debe administrarse en combinación con dofetilida (ver sección 4.5).
- Balsoprim no debe administrarse a niños menores de 2 años.
- Embarazo y lactancia (ver sección 6)

### 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*). El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.

Raramente se han producido casos de muerte, debido a reacciones graves incluyendo necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad del tracto respiratorio.

Balsoprim no debe administrarse en pacientes con alteraciones hematológicas graves 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 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 tanto al uso de cotrimoxazol como al de bromhexina. 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 de 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 Balsoprim 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 Balsoprim, Balsoprim no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se han notificado en raras ocasiones casos de reacciones de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociados al uso de cotrimoxazol.

La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema generalizado febril acompañado de pústulas puede ser un síntoma de una pustolosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.8). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender el tratamiento con Balsoprim.

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Balsoprim 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 folínico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana.

Para pacientes con alteración renal conocida, se debe ajustar la posología (ver sección 4.2).

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

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

El uso de Balsoprim puede conducir en muy raras ocasiones al desarrollo de colitis pseudomembranosa como consecuencia de la colonización con *Clostridium difficile*.

Balsoprim no debe ser utilizado en el tratamiento de la faringitis por estreptococo B-hemolítico, grupo A ya que la erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos efectiva que con la penicilina.

Trimetoprima altera el metabolismo de la fenilalanina aunque este hecho no es significativo en pacientes fenilcetonúricos con una dieta restrictiva adecuada.

En niños de 2 a 6 años se debería evaluar la relación beneficio riesgo.

Debido a las propiedades mucolíticas de la bromhexina y la capacidad de perturbar la barrera de la mucosa digestiva, debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes con historial de úlcera péptica, debido al riesgo de hemorragia.

Se debe considerar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos: pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que un aumento de las secreciones puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es adecuada, aunque esta reacción se produce especialmente en administración por otras vías.

Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir los bronquios parcialmente, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.

#### 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.

#### Linfocitosis hemofagocítica

Se han notificado en muy raras ocasiones casos de linfocitosis hemofagocítica en pacientes tratados con cotrimoxazol. La linfocitosis 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 el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, se debe suspender el tratamiento con cotrimoxazol.

El aclaramiento de bromhexina o de sus metabolitos puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.

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

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

#### 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. Debe ponerse especial cuidado en pacientes de edad avanzada o con sospecha de deficiencia de folato considerando la administración de un suplemento de folato.

#### 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 cuando se usa la reacción de picrato alcalino para la estimación de la creatinina plasmática. Esto puede originar una sobreestimación de la creatinina plasmática 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.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 68,6 mg de sodio por dosis de 20 ml (3,43 mg de sodio por ml), equivalente a 3,43 %, por dosis, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo (E216) y parahidroxibenzoato de metilo (E218).

Este medicamento contiene 191,10 mg de sorbitol en cada ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede provocar malestar gastrointestinal y un ligero efecto laxante.

Este medicamento contiene 2,02 mg de propilenglicol en cada ml. Si el bebé tiene menos de 4 semanas de edad, consulte a su médico o farmacéutico, en particular si al bebé se le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

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

### *Dofetilida*

Se han notificado niveles plasmáticos elevados de dofetilida tras la administración conjunta de trimetoprima y dofetilida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida puede causar arritmias ventriculares asociadas con prolongaciones del intervalo QT, incluyendo torsade de pointes. La administración concomitante de dofetilida y trimetoprima está contraindicada (ver sección 4.3).

### *Ciclosporina*

En pacientes tratados con cotrimoxazol y ciclosporina se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal. La administración conjunta de cotrimoxazol con ciclosporina puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y disminuir las concentraciones de ciclosporina.

### *Antiarrítmicos y otros medicamentos con efecto en el intervalo QT*

Se puede producir una prolongación del intervalo QT tras la administración conjunta de cotrimoxazol y antiarrítmicos (como por ejemplo procainamida, quinidina), antipsicóticos (como por ejemplo clorpromazina, haloperidol), antidepresivos (como por ejemplo imipramina), antifúngicos (como por ejemplo ketoconazol), antibióticos (como por ejemplo eritromicina), antihistamínicos (como por ejemplo terfenadina, astemizol).

### *Pirimetamina y otros depresores de la función de la médula ósea*

El uso de trimetoprima con otros depresores de la función de la médula ósea como pirimetamina, metotrexato, mercaptopurina o azatioprina puede aumentar la probabilidad de mielosupresión. Algunos informes sugieren que los pacientes que reciben dosis de pirimetamina mayores de 25 mg por semana pueden desarrollar anemia megaloblástica si se prescribe cotrimoxazol conjuntamente.

### *Zidovudina*

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

### *Lamivudina*

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (cotrimoxazol) produce un incremento del 40% en la exposición a lamivudina debido al componente trimetoprima. Lamivudina no produce efecto en la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol.

### *Warfarina*

El 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 Balsoprim.

### *Fenitoína*

Cotrimoxazol puede prolongar 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 la cantidad de fenitoína en el suero.

### *Hipoglucemicos*

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

### *Diuréticos*

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

### *Rifampicina y dapsona*

El uso conjunto de rifampicina y Balsoprim da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de trimetoprima después de una semana, pudiendo descender la concentración de trimetoprima. No parece que tenga relevancia clínica. Trimetoprima y dapsona incrementan mutuamente las concentraciones séricas de ambos.

Cuando se administra trimetoprima simultáneamente con sustancias 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 una o ambas sustancias.

### *Otra medicación que produzca hiperpotasemia y alimentos ricos en potasio*

Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otra medicación que produzca hiperpotasemia (hipoglucemiantes, diuréticos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, aminobenzoato de potasio y anestésicos locales). Se deben tomar también precauciones en pacientes con regímenes alimentarios ricos en potasio.

### *Metotrexato*

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 Balsoprim es una terapia adecuada en pacientes que reciben otros productos anti-folato como metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato.

### *Digoxina*

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

### *Fenilalanina*

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

### *Antibióticos*

La administración conjunta de bromhexina y antibióticos (como amoxicilina, oxitetraciclina y eritromicina) aumenta la concentración de éstos en el tejido pulmonar. Sin embargo, no se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.

### *Antitusivos*

La administración simultánea de un antitusivo (anticolinérgicos, antihistamínicos, etc) provoca la inhibición del reflejo de la tos y puede causar estasis del moco fluidificado por la bromhexina.

#### *Antidepresivos tricíclicos y otros inhibidores de la secreción bronquial*

La administración simultánea con inhibidores de la secreción bronquial (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H1, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos) puede antagonizar los efectos de la bromhexina. La administración concomitante de cotrimoxazol con antidepresivos tricíclicos puede disminuir la eficacia del antidepresivo.

#### *Etanol*

La administración simultánea de cotrimoxazol y etanol se ha asociado con la aparición de un cuadro clínico caracterizado por la aparición de sudoración, palpitaciones, disnea, hiperventilación, taquicardia, hipotensión arterial, náuseas y vómitos. Se ha propuesto la existencia de un acúmulo de acetaldehído en sangre como mecanismo implicado en la patogénesis de esta reacción.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

La seguridad de Balsoprim en mujeres gestantes no ha sido establecida.

Trimetoprima y sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida. Trimetoprima es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales (ver sección 5.3). Estudios de casos-control han mostrado que puede haber una asociación entre la exposición a antagonistas de folato y defectos de nacimiento en humanos.

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.

La bromhexina atraviesa la barrera placentaria. No hay estudios pre-clínicos suficientes de teratogénesis (ver sección 5.3). En clínica, el seguimiento de embarazadas expuestas a tratamiento con bromhexina es insuficiente para poder excluir totalmente el riesgo.

En consecuencia, como medida de precaución, debe evitarse utilizar Balsoprim durante 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.

#### 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.

Estudios pre-clínicos demuestran que la bromhexina pasa a la leche materna, por lo que debe evitarse su uso en mujeres en periodo de lactancia.



### Fertilidad

En base a la experiencia pre-clínica disponible, a las dosis normales no hay indicios de posibles efectos sobre la fertilidad debido al uso de bromhexina (ver sección 5.3).

No se han realizado estudios de los efectos de Balsoprim sobre la fertilidad humana.

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

Durante el tratamiento con Balsoprim en algunas ocasiones se pueden observar mareos por efecto de la bromhexina, lo que se tendrá en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

### **4.8 Reacciones adversas**

La tabla siguiente se basa en los datos de seguridad acumulados. Las reacciones adversas se clasifican por grupo sistémico y según el diccionario MedDRA. Las frecuencias se definen según la siguiente convención: 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).

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilización	Enfermedad del suero, miocarditis alérgica, fiebre farmacológica, vasculitis alérgica semejante a púrpura de Schoenleinden-Henoch, poliarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico	Reacciones anafilácticas, tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalemia				Hipoglucemia, apetito disminuido, hiponatremia,	
Trastornos psiquiátricos					Depresión, alucinación	

Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza			Meningitis aséptica, convulsiones, neuropatía periférica, ataxia, vértigo, acúfenos.	Mareos
Trastornos oculares					Uveítis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Broncoespasmo	Tos, dificultad respiratoria, infiltración pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, diarrea	Vómitos, dolor en la parte superior del abdomen		Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis	Pirosis
Trastornos hepatobiliares					Transaminasa sérica elevada, bilirrubina en sangre elevada, ictericia colestática, necrosis hepática.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupciones cutáneas		Exantema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Reacción de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción fija medicamentosa	Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantematos a generalizada aguda), Dermatitis neutrófila aguda febril (síndrome de Sweet).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Artralgia, mialgia	
Trastornos renales y urinarios					Alteración de la función renal, nefritis tubulointersticial	

Efectos asociados con el tratamiento de neumonitis por *Pneumocystis jirovecii* (*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 co-trimoxazol para la profilaxis o tratamiento de la PPC.

La necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) conlleva a una alta mortalidad.

Se han documentado cambios hepáticos que incluyen elevación de transaminasas séricas y de los niveles de bilirrubina. Raramente ha aparecido ictericia colestática y necrosis hepática que pueden ser fatales.

Se ha informado meningitis aséptica en asociación con la administración de cotrimoxazol. Fue rápidamente reversible con la retirada del producto, aunque se produjeron recurrencias en algunos casos al reexponer al paciente bien a cotrimoxazol o a trimetoprima sola.

Se han informado tos, dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares. Estas reacciones pueden ser indicadores iniciales de hipersensibilidad respiratoria, que, aunque raras, han sido fatales.

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Los síntomas por sobredosificación incluyen náuseas, vómitos, vértigo y confusión.

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 por el tracto gastrointestinal es rápida y se completa en 2 horas, aproximadamente. Esto puede no ser el caso en sobredosis muy fuertes. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la eliminación por la orina es baja. Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial.

Trimetoprima y sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis.

No se dispone de información suficiente acerca de la eliminación de bromhexina mediante diálisis.

En casos de sobredosificación la diálisis peritoneal no es efectiva.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: expectorantes y/o mucolíticos con antiinfecciosos, código ATC: R05CZ

#### Mecanismo de acción

El Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del ácido para-aminobenzoico 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.

Por su parte, la bromhexina es un derivado sintético de la vasicina con actividad mucolítica. Posee una elevada capacidad fluidificante de la secreción bronquial, al originar una fragmentación de las fibras de mucopolisacáridos, que dan viscosidad al esputo. En estudio *in vivo* se ha demostrado que dosis elevadas pueden ejercer una acción estimulante de la secreción de las glándulas mucosas bronquiales y una acción regeneradora de las células epiteliales ciliadas.

Además, uno de los metabolitos de la bromhexina, el ambroxol, participa en el efecto mucolítico ya que éste posee mayor potencia mucolítica y secretora que la bromhexina.

#### 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.

#### Efectos farmacodinámicos

La mayoría de las bacterias patogénicas comunes son sensibles *in vitro* a trimetoprima y sulfametoxazol a concentraciones inferiores a las conseguidas en sangre, líquidos tisulares y orina después de la

administración de las dosis recomendadas. Es común con otros agentes antimicrobianos, la actividad in vitro no implica necesariamente que se haya demostrado eficacia clínica.

Hay que tener en cuenta que se obtiene la prueba de sensibilidad satisfactoria con el medio recomendado libre de sustancias inhibitorias especialmente timidina y timina.

#### Puntos de corte

Puntos de corte de acuerdo al EUCAST (2021) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

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

*Stenotrophomonas maltophilia*:  $S \leq 0.001$   $R > 4$

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

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

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

*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 = resistente. \*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 trimetoprima/sulfametoxazol.

#### Especies frecuentemente sensibles:

##### **Aerobios Gram-positivos:**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

##### **Aerobios Gram-negativos:**

*Burkholderia pseudomallei*

*Enterobacter cloacae*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella granulomatis*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Stenotrophomonas maltophilia*

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

**Aerobios Gram-positivos:***Enterococcus faecalis*‡*Enterococcus faecium*‡*Nocardia* spp.*Streptococcus pneumoniae***Aerobios Gram-negativos:***Citrobacter* spp.*Enterobacter aerogenes**Escherichia coli**Klebsiella pneumoniae**Proteus mirabilis**Proteus vulgaris**Providencia* spp.*Salmonella enteritidis**Serratia marcesans**Shigella* spp.*Yersinia* spp.\**Vibrio cholerae***Organismos intrínsecamente resistentes:****Aerobios Gram-negativos:***Pseudomonas aeruginosa*§\* excluyendo *Y. pestis*‡ los enterococos son normalmente sensibles *in vitro* a la combinación trimetoprima-sulfametoxazol, aunque son resistentes a las sulfonamidas solas.§ *P. aeruginosa* es resistente a trimetoprima 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, trimetoprima y sulfametoxazol se absorben rápida y casi completamente. La presencia de alimento no parece retrasar la absorción. El pico de niveles 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 de equilibrio 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.

El clorhidrato de bromhexina se absorbe rápidamente y de forma completa después de su administración oral (85-90%), alcanzando su concentración plasmática máxima en la primera hora. Debido a que la bromhexina experimenta un efecto de primer paso hepático importante con metabolización de alrededor del 80% de la dosis, su biodisponibilidad es aproximadamente del 20-25%.

### Distribución

Trimetoprima es una base débil con un pKa de 7,4. Es lipofílica. Los niveles en tejido de trimetoprima son más altos normalmente que los niveles plasmáticos correspondientes, siendo los pulmones y riñones los que muestran altas concentraciones. Las concentraciones de trimetoprima 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. Trimetoprima pasa al líquido amniótico y tejidos fetales alcanzando concentraciones que se aproxima a las del suero materno. Aproximadamente el 50% de trimetoprima 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 se une a proteínas plasmáticas.

Tras la administración oral, la bromhexina muestra una respuesta lineal en el intervalo de dosis comprendido entre 8 y 32 mg. Este compuesto se une con elevada afinidad a las proteínas plasmáticas (95-99%). El clorhidrato de bromhexina se distribuye ampliamente por los tejidos corporales. Bromhexina cruza la barrera hematoencefálica. Pequeñas cantidades cruzan la placenta.

#### Biotransformación

Tanto trimetoprim como sulfametoxazol se metabolizan en el hígado. Trimetoprim se metaboliza a formas óxido e hidróxido de metabolitos, mientras que sulfametoxazol se metaboliza principalmente a formas N-acetiladas y también se conjuga con ácido glucurónico.

Se han detectado en el plasma al menos 10 metabolitos diferentes de la bromhexina, incluido el ambroxol, que es farmacológicamente activo.

#### Eliminación

La semivida de trimetoprima 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 entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes.

La vía principal de excreción de trimetoprima 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 trimetoprima 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 inducida 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 ancianos hay un aclaramiento renal reducido de sulfametoxazol.

La semivida de eliminación terminal de la bromhexina está comprendida entre 13 y 40 horas. La mayor parte de la bromhexina (85-90%) se elimina metabolizada por vía renal, de forma que sólo el 0,1% del compuesto se excreta de forma inalterada por la orina. Existe un pequeño porcentaje de eliminación a través de las heces (4%).

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

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 trimetoprima se evitaron con la administración conjunta de un suplemento de folato. En conejos, la muerte fetal se observó a dosis de trimetoprima superiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos.

La bromhexina no presenta embriotoxicidad ni teratogenicidad en estudios de segmento II administrando dosis orales de hasta 300 mg/Kg en ratas y 200 mg/Kg en conejos. La fertilidad no se vio afectada en estudios de segmento I con dosis de hasta 300 mg/Kg. El NOAEL durante el desarrollo peri y postnatal en estudios de segmento III fue de 25 mg/Kg.

La bromhexina no ha mostrado potencial mutagénico tras la realización de la prueba de Ames y la del micronúcleo.

Tampoco se ha observado potencial tumorigénico en estudios realizados durante dos años, administrando hasta 400 mg/Kg a ratas y hasta 100 mg/Kg a perros.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Balsoprim suspensión, presenta como excipientes:

- Carboximetil celulosa sódica (E466)
- Celulosa microcristalina (E460)
- Hidróxido sódico (E524)
- Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
- Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
- Ácido cítrico monohidrato(E330)
- Polisorbato 80 (E433)
- Dimeticona (E900)
- Sorbitol 70% (E420)
- Sacarina sódica (E954)
- Aroma de plátano (85509H) (contiene propilenglicol)
- Color natural riboflavina (E101)
- Agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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



Balsoprim® 26,6mg/ml+5,4mg/mL+0,5mg/ml suspensión oral se presenta en frascos de vidrio tipo III de 150 ml y un vasito dosificador.

#### **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**

DESMA Laboratorio Farmacéutico, S.L.  
Paseo de la Castellana 121, esc. Dcha, 6B  
28046 Madrid  
Teléfono: +34 91 3238792  
Fax: +34 91 323 21 05

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

49.391

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

Fecha de la primera autorización: 01/Junio/1971  
Fecha de la última renovación: 07/Marzo/2011

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

Junio 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).