



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0973**

BUENOS AIRES, **13 FEB 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019832-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. representante en Argentina de ROCHE INTERNATIONAL LIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto BACTRIM / SULFAMETOXAZOL - TRIMETOPRIMA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 400 mg/5 ml - 80 mg/5 ml; COMPRIMIDOS, 400 mg - 80 mg; JARABE, 200 mg/5 ml - 40 mg/5 ml; BACTRIM FORTE / SULFAMETOXAZOL - TRIMETOPRIMA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 800 mg - 160 mg, autorizado por el Certificado N° 33.403.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 392 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0973**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 312 a 392, y de rótulos de fojas 268 a 273, desglosando a fojas 265, 268, 271 y 312 a 338, para la Especialidad Medicinal denominada BACTRIM / SULFAMETOXAZOL - TRIMETOPRIMA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, 400 mg/5 ml - 80 mg/5 ml; COMPRIMIDOS, 400 mg - 80 mg; JARABE, 200 mg/5 ml - 40 mg/5 ml; BACTRIM FORTE / SULFAMETOXAZOL - TRIMETOPRIMA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 800 mg - 160 mg, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A. representante en Argentina de ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.403 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0973**

disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-019832-12-1

DISPOSICIÓN Nº

**0973**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

nc

0973



## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

**Bactrim® inyectables: Envase con 5 ampollas de 5 ml**

**Bactrim®**  
**Sulfametoxazol + Trimetoprima**  
**Roche**

Industria Brasileira  
Expendio bajo receta archivada

**400 mg + 80 mg**  
**Ampollas**

Cada ampolla de 5 ml contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por hidróxido de sodio c.s.p. pH = 9,5, etanolamina 11,0 mg, alcohol etílico 94% 532 mg, propilenglicol 2.050 mg y agua destilada c.s.p. 5 ml.

**Advertencia:** *Bactrim ampollas:* Contiene 0,53 g/ampolla de alcohol etílico.  
*No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.*  
*Basado en la presencia del alcohol etílico/etanol como excipiente se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.*

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** infusión i.v.

**Forma farmacéutica:** inyectables.

**Conservar a temperatura inferior a 35° C.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...

**Elaborado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Río de Janeiro, Brasil

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160  
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

**Fecha de la última revisión:** Diciembre 2012.  
**RI + CDS:** 3.0C.

**INVESTI FARMA S.A.**  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica

0973



## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

**Bactrim® comprimidos: Envase con 20 comprimidos**

**Bactrim®  
Sulfametoxazol + Trimetoprima  
Roche**

Industria Brasileira  
Expendio bajo receta archivada

**400 mg + 80 mg  
Comprimidos**

Cada comprimido contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por povidona 10 mg, glicolato de sodio del almidón de papa 12,1 mg, estearato de magnesio 2,5 mg y dioctil sulfosuccinato de sodio 0,4 mg.

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** comprimidos.

**Conservar a temperatura inferior a 35° C.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...

**Elaborado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Río de Janeiro, Brasil

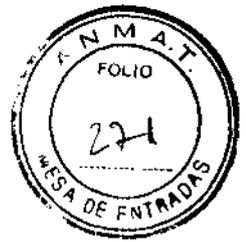
**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160  
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

*Fecha de la última revisión:* Diciembre 2012.  
*RI + CDS:* 3.0C.

**INVESTI FARMA S.A.**  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

**Bactrim® jarabe: Envase con 100 ml**

**Bactrim®**  
**Sulfametoxazol + Trimetoprima**  
**Roche**

Industria Brasileira  
Expendio bajo receta archivada

**200 mg + 40 mg**  
**Jarabe**

Cada 5 ml de jarabe (1 medida) contiene 200 mg de sulfametoxazol y 40 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por azúcar 2.500 mg, glicerina 750 mg, mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 112,5 mg, carboximetilcelulosa sódica 11,25 mg, mono-oleato de polioxietileno-sorbitana (Polisorbato 80) 10 mg, aroma de tutti frutti 10 mg, metil-p-hidroxibenzoato (metilparabeno) 5 mg, aroma de crema de huevo 5 mg, sacarina sódica 2,5 mg y agua purificada c.s.p. 5 ml.

**Advertencia:** *Bactrim jarabe:* Contiene 0,013 g/5 ml de alcohol etílico.  
**No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.**

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** jarabe.

**Conservar a temperatura entre 15° C y 30° C.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...

**Elaborado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Río de Janeiro, Brasil

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160  
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

*Fecha de la última revisión:* Diciembre 2012.  
*RI + CDS:* 3.0C.

**INVESTI FARMA S.A.**  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

**BACTRIM®**  
**BACTRIM® FORTE**  
**SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA**  
**Roche**

*Bactrim® inyectable, comprimidos y jarabe.*  
*Bactrim® Forte comprimidos.*

Industria Brasileira  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

**Bactrim®:**

Cada ampolla de 5 ml contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por hidróxido de sodio c.s.p. pH = 9,5, etanolamina 11,0 mg, alcohol etílico 94% 532 mg, propilenglicol 2.050 mg y agua destilada c.s.p. 5 ml.

**Advertencia: Bactrim ampollas:** Contiene 0,53 g/ampolla de alcohol etílico.

**No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.**

**Basado en la presencia del alcohol etílico/etanol como excipiente se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.**

Cada comprimido contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por povidona 10 mg, glicolato de sodio del almidón de papa 12,1 mg, estearato de magnesio 2,5 mg y dioctil sulfosuccinato de sodio 0,4 mg.

Cada 5 ml de jarabe (1 medida) contiene 200 mg de sulfametoxazol y 40 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por azúcar 2.500 mg, glicerina 750 mg, mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 112,5 mg, carboximetilcelulosa sódica 11,25 mg, mono-oleato de polioxietileno-sorbitana (Polisorbato 80) 10 mg, aroma de tutti frutti 10 mg, metil-p-hidroxibenzoato (metilparabeno) 5 mg, aroma de crema de huevo 5 mg, sacarina sódica 2,5 mg y agua purificada c.s.p. 5 ml.

**Advertencia: Bactrim jarabe:** Contiene 0,013 g/5 ml de alcohol etílico.

**No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.**

**Bactrim® Forte:**

Cada comprimido contiene 800 mg sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima, en un excipiente compuesto por povidona 20 mg, glicolato de sodio del almidón de papa 24,2 mg, estearato de magnesio 5 mg y dioctil sulfosuccinato de sodio 0,8 mg.

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



### **Acción terapéutica**

Agente quimioterapéutico de doble acción con propiedades bactericidas. Antibacteriano para uso sistémico.

### **Indicaciones**

#### **Administración oral y parenteral**

**Bactrim** sólo debe prescribirse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento sobrepasen los posibles riesgos; debe considerarse, asimismo, si sería conveniente utilizar un único agente antibacteriano eficaz.

Dado que la sensibilidad *in vitro* de las bacterias a los antibióticos varía con la ubicación geográfica y con el tiempo, al seleccionar el tratamiento antibiótico debe tenerse siempre en cuenta la situación local.

#### **Infecciones del tracto respiratorio y del oído**

##### **Administración oral y parenteral**

Bronquitis aguda o crónica, exacerbación aguda de una bronquitis crónica, bronquiectasias, faringitis, amigdalitis (con excepción de infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A) y sinusitis, otitis media aguda en niños.

En estos casos el tratamiento está indicado cuando existe sensibilidad bacteriana y razones médicas para preferir la asociación TMP-SMZ a un antibiótico.

Tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en adultos y niños.

#### **Infecciones del tracto urogenital**

##### **Administración oral y parenteral**

Cistitis aguda o crónica, pielonefritis, prostatitis.

Infecciones urinarias y chancro blando.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

097



## Infecciones del tracto gastrointestinal

### Administración oral y parenteral

Fiebre tifoidea y paratifoidea (también indicado para el tratamiento de portadores crónicos), disentería bacilar, shigellosis (cepas sensibles de *S. flexneri* y *S. sonnei* cuando esté indicado un tratamiento antibacteriano), diarrea del viajero causada por *E.coli* enterotoxigénica y cólera (como medida complementaria de la restauración hidroelectrolítica).

### Otras infecciones bacterianas

#### Administración oral

Otras infecciones bacterianas Infecciones debidas a muy diversos gérmenes (el tratamiento posiblemente deba combinarse con otros antibióticos), por ejemplo, brucelosis, osteomielitis aguda o crónica, nocardiosis, actinomicetoma, toxoplasmosis y blastomycosis sudamericana.

Como medicamento de última línea (es decir, por ejemplo, cuando existe contraindicación para la vancomicina) en osteomielitis por gérmenes multi-resistentes y sensibilidad demostrada a cotrimoxazol.

Se deben considerar las recomendaciones sobre el uso apropiado de antibióticos, en particular las relativas a la prevención del aumento de la resistencia a los antibióticos.

#### Administración parenteral

Septicemia.

## **Características farmacológicas - Propiedades**

Código ATC: J01E E01.

Grupo farmacoterapéutico: Agente quimioterapéutico de doble acción con propiedades bactericidas. Antibacteriano para uso sistémico.

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Bactrim contiene dos principios activos que actúan sinérgicamente por medio del bloqueo de dos enzimas que catalizan etapas sucesivas en la biosíntesis del ácido fólico en el microorganismo. Este mecanismo origina actividad bactericida *in vitro* en concentraciones en las que las sustancias individuales son solamente bacteriostáticas. Además, Bactrim a menudo es efectivo contra organismos que son resistentes a uno de sus dos componentes. Gracias a este doble efecto de Bactrim, el riesgo de desarrollo de resistencia se reduce al mínimo.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0977



El efecto antibacteriano de Bactrim *in vitro* cubre un amplio espectro de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos, aunque la sensibilidad puede depender del área geográfica:

*Organismos generalmente sensibles (CIM < 80 mg/l)\**

- Cocos: *Branhamella catarrhalis*.
- Organismos gramnegativos: *Haemophilus influenzae* ( $\beta$ -lactamasa positivo,  $\beta$ -lactamasa negativo), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, otras *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, otras *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, otras *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.
- Organismos gramnegativos misceláneos: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Bukholdeira (Pseudomonas) pseudomallei*.

Según la experiencia clínica los siguientes organismos deben también ser considerados sensibles: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*.

*Organismos parcialmente sensibles: (CIM = 80-160 mg/l)\**

- Cocos: *Staphylococcus aureus* (meticilino - sensible y metilino - resistente); *Staphylococcus spp.* (coagulasa negativo), *Streptococcus pneumoniae* (penicilino-sensible y penicilino-resistente).
- Organismos gramnegativos: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, otras *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (antes *Xanthomonas maltophilia*).
- Organismos gramnegativos misceláneos: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (antes *A. baumannii*), *Aeromonas hydrofila*.

*Organismos resistentes: (CIM > 160 mg/l)\**

- *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*.

\* SMZ equivalentes.

Cuando se prescribe Bactrim sobre una base empírica debe conocerse la prevalencia local de la resistencia a Bactrim entre las bacterias que puedan intervenir en la infección tratada.

En el caso de infecciones causadas por patógenos parcialmente sensibles se recomienda una prueba de sensibilidad para excluir cualquier resistencia.

La sensibilidad de Bactrim puede ser determinada por medio de métodos estandarizados tales como la prueba de disco o la prueba de dilución recomendadas por la Comisión Nacional para Patrones de Laboratorios Clínicos (NCCLS). Esta Comisión aconseja los siguientes criterios de susceptibilidad:

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



	Prueba de disco* diámetro de la zona de inhibición (mm)	Prueba de dilución** CIM (µg/ml)	
		TMP	SMZ
Sensible	≥ 16	≤ 2	≤ 38
Parcialmente sensible	11 - 15	4	76
Resistente	≤ 10	≥ 8	≥ 152

\* Disco: 1,25 µg de TMP y 23,75 µg de SMZ.

\*\* TMP y SMZ en la proporción de 1 a 19.

#### Desarrollo de resistencia / resistencia cruzada

El tratamiento raramente genera resistencia a cotrimoxazol. La resistencia cruzada que existe entre todas las sulfonamidas; resistencia cruzada a los antibióticos que no están químicamente relacionado no genera adquisición de resistencia a cotrimoxazol.

#### Sinergismo / antagonismo

Hay una sinergia pronunciada entre sulfametoxazol y trimetoprima. Este sinergismo mejora la respuesta en los casos en que existe resistencia a uno de los dos componentes.

#### Eficacia clínica

Se ha demostrado en numerosos estudios clínicos la eficacia clínica de Bactrim en las indicaciones más comunes aprobadas (véase *Indicaciones*).

#### Administración oral

La eficacia de Bactrim se ha demostrado especialmente en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente llamado neumonía por *Pneumocystis carinii*, PCP) en pacientes infectados por VIH.

En un estudio aleatorio de los Países Bajos, con una mediana de seguimiento de un año, en 260 pacientes infectados por VIH, cuyo recuento de células CD4 estaba por debajo de 200 células/µl y sin diagnóstico previo de PCP, se administró tratamiento con Bactrim en comprimidos (80/400 mg) y Bactrim Forte en comprimidos (160/800 mg). Ninguno de los pacientes de los dos grupos desarrolló PCP. El grupo tratado con Bactrim Forte tuvo más efectos adversos, por lo cual se interrumpió la administración de TMP-SMZ (índice de riesgo de 1,4; IC del 95%: 0,95 a 2,02).

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

09713



En un estudio multicéntrico aleatorizado, con un seguimiento medio de casi dos años, en 2.625 pacientes infectados por VIH, cuyo recuento de células CD4 estaba por debajo de 200 células/ $\mu$ l, algunos de los cuales fueron diagnosticados previamente de PCP, se comparó la administración diaria frente a tres veces por semana de Bactrim Forte. En el análisis por intención de tratamiento, ambos grupos mostraron una morbilidad anual similar por PCP: 3,5 y 4,1 (riesgo relativo de 0,82; IC del 95%: 0,69 a 1,09). En el análisis de la población en tratamiento se encontró menor riesgo de PCP con la administración diaria (riesgo relativo de 0,59; IC del 95%: 0,37 a 0,95). La interrupción del tratamiento con TMP-SMZ por eventos adversos fue más frecuente con la administración diaria (riesgo relativo de 2,14; IC del 95%: 1,73 a 2,66).

### Propiedades farmacocinéticas

TMP y SMZ concuerdan ampliamente en los parámetros farmacocinéticos clínicamente relevantes.

#### Absorción

##### Administración oral

Después de la administración oral, TMP y SMZ son rápida y casi completamente absorbidos (biodisponibilidad 80 – 100%) en la porción superior del tracto gastrointestinal. A continuación de una sola dosis de 160 mg de TMP + 800 mg de SMZ, se alcanzan concentraciones pico en plasma de 1,5 - 3  $\mu$ g/ml para TMP y de 40 - 80  $\mu$ g/ml para SMZ después de 1 a 4 horas. Si la administración se repite cada 12 horas, la concentración plasmática mínima en estado de equilibrio se alcanza en 2 - 3 días y es de 1,3 - 2,8  $\mu$ g/ml para TMP y de 32 - 63  $\mu$ g/ml para SMZ. Con dosis repetidas, cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas máximas de TMP y SMZ se estabilizan en valores generalmente 50 – 100% más altos que después de una sola dosis por vía oral. La concentración plasmática es proporcional a la dosis. No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de los alimentos sobre la cinética de Bactrim. El grado de absorción de una suspensión de TMP con el estómago lleno es menor que después de la administración con el estómago vacío; sin embargo, la velocidad de absorción no varía con una comida estándar.

##### Administración parenteral

Después de 1 hora de la infusión intravenosa de 160 mg de TMP + 800 mg de SMZ (2 ampollas de Bactrim), se alcanza una concentración máxima promedio de aproximadamente 2 - 4 mg/l de TMP y aproximadamente 45 - 60 mg/l de SMZ. Luego de la administración repetida cada 12 horas, los valores correspondientes son aproximadamente dos veces más elevados. Con un esquema de administración cada 12 horas, las concentraciones de TMP y SMZ se mantienen a la mitad de la concentración máxima con función renal y hepática normal.

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



### *Distribución*

#### Administración oral y parenteral

El volumen de distribución de TMP es de alrededor de 130 litros y el de SMZ de aproximadamente 20 litros; 45% de TM y 66% de SMZ se ligan a las proteínas plasmáticas.

Se ha descrito una mayor penetración de TMP que de SMZ en tejido prostático no inflamado, semen, flujo vaginal, saliva, tejido pulmonar normal e inflamado y bilis, mientras que la penetración de ambos principios activos es similar en el líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso.

Grandes cantidades de TMP y cifras menores de SMZ pasan del torrente sanguíneo al líquido intersticial y a otros líquidos extravasculares del organismo. Sin embargo, con la combinación actual en Bactrim las concentraciones de TMP y SMZ son más elevadas que las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los organismos patógenos.

En los seres humanos, TMP y SMZ fueron detectados en la placenta fetal, sangre del cordón umbilical, líquido amniótico y tejidos fetales (hígado, pulmón) lo que indica la transferencia por la placenta de ambas drogas. En general, las concentraciones fetales de TMP son similares y las de SMZ son menores que las maternas.

Ambos agentes son excretados en la leche materna cuyas concentraciones son similares (TMP) o menores (SMZ) que las del plasma materno.

### Biotransformación

#### Administración oral y parenteral

Aproximadamente 50 - 70% de la dosis de TMP y 10 - 30% de la dosis de SMZ son excretados en forma inmodificada en la orina. Los principales metabolitos de TMP son 1-y 3 óxidos y 3' y 4' derivados hidroxilados; algunos metabolitos son microbiológicamente activos.

SMZ es metabolizado en el hígado, predominantemente por N<sub>4</sub>- acetilación y en menor escala por conjugación glucurónida; sus metabolitos son inactivos.

### Eliminación

#### Administración oral y parenteral

Con función renal normal, las vidas medias de eliminación de los componentes son muy similares (promedio de 10 horas para TM y de 11 horas para SMZ).

La depuración total de TMP es de aproximadamente 100ml/min y para SMZ de aproximadamente 20 ml/min.

La vida media de eliminación de TMP en los niños es de aproximadamente la mitad que en los adultos, mientras que para SMZ no es significativamente diferente.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

03/2/15



Ambas sustancias, así como también sus metabolitos, son eliminados casi completamente por los riñones, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. La concentración de TMP en la orina es de alrededor de 100 veces mayor que en el plasma, y de SMZ, de alrededor de cinco veces. La depuración renal de TMP es de 20 – 80 ml/min, y para SMZ de 1,5 ml/min. Una pequeña parte de cada sustancia es eliminada por las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Administración oral y parenteral

Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada con función renal normal no varía significativamente la vida media de eliminación de la TMP ni del SMZ.

Pacientes con insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 15 - 30 ml/min) se incrementa la vida media de eliminación de ambas sustancias, circunstancia que requiere ajustar las dosis. En hemodiálisis la dosis debe ajustarse en función de los niveles en sangre.

Pacientes con insuficiencia hepática: Aunque en los pacientes con insuficiencia hepática, la cinética, especialmente de TMP, no cambia significativamente. Bactrim debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa en dosis más altas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Administración oral y parenteral

TMP inhibe a la folato reductasa también en células de mamíferos, sin embargo, en órdenes de magnitud mucho mayores, por lo cual se necesitan para ello concentraciones más altas que en las bacterias. En diversos estudios en ratas, la administración de TMP y sulfonamidas en altas dosis se asocia con malformaciones y mortalidad embrionaria. Bajo estas condiciones experimentales, aparentemente existe una acción antagónica del ácido fólico. Las dosis utilizadas fueron, sin embargo, 10 - 100 más elevadas que las empleadas en terapéutica humana. TMP es mutagénico in vitro.

SMZ se ha asociado con carcinomas de tiroides en rata. Este resultado parece ser específico de la especie y probablemente no tenga relevancia clínica.

**Posología y formas de administración**

Dosis habitual

Administración oral

Bactrim comprimidos, Bactrim Forte comprimidos y Bactrim jarabe, se administra a intervalos de 12 horas. Los pacientes adultos y los niños mayores de 12 años suelen utilizar comprimidos, en tanto que la formulación en jarabe se utiliza en niños menores de 12 años.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

Las dosis habituales para pacientes adultos y niños mayores de 12 años se mencionan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Dosis habitual para pacientes adultos y niños mayores de 12 años.**

	<b>Bactrim comprimidos*</b>		<b>Bactrim Forte comprimidos*</b>		<b>Bactrim jarabe**</b>	
	<b>Mañana</b>	<b>Noche</b>	<b>Mañana</b>	<b>Noche</b>	<b>Mañana</b>	<b>Noche</b>
<u>Dosis habitual</u>	2	2	1	1	4 (20 ml)	4 (20 ml)
<u>Dosis mínima y para tratamiento prolongados (más de 14 días)</u>	1	1	½	½	2 (10 ml)	2 (10 ml)
<u>Dosis altas (para casos particularmente graves)</u>	3	3	1½	1½	6 (30 ml)	6 (30 ml)

\* Corresponde a cantidad de comprimidos.

\*\* Corresponde a cantidad de medidas (1 medida = 5 ml).

Administración parenteral

Si la administración oral no es posible, se indica el empleo de la solución inyectable para uso por vía intravenosa después de la dilución en medios apropiados para infusión i.v. (véase Observaciones particulares).

La aplicación intravenosa es particularmente útil en las infecciones pre o posoperatorias en cirugía, traumatología y ginecología, con septicemia u otras infecciones graves por organismos sensibles (tifoidea, paratifoidea).

Dosis habitual para pacientes adultos y niños mayores de 12 años

Dos ampollas (2 x 5 ml cada una = 10 ml), dos veces por día (por la mañana y por la noche), después de una adecuada dilución.

Dosis elevadas (para casos particularmente severos)

Tres ampollas (3 x 5 ml cada una = 15 ml), dos veces por día (por la mañana y por la noche), después de una adecuada dilución.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica

0973



### Pautas posológicas especiales

#### Administración oral

##### Chancro blando

Dos (2) comprimidos de Bactrim ó 1 comprimido de Bactrim Forte dos veces por día. Si no se aprecia curación al cabo de 7 días, puede considerarse la conveniencia de otros 7 días de tratamiento. Ahora bien, el médico debe tener presente que la falta de respuesta terapéutica puede indicar que la enfermedad se debe a un germen resistente.

##### Infecciones urinarias agudas no complicadas

En mujeres se recomienda una dosis única de 2 - 3 comprimidos de Bactrim Forte. Siempre que sea posible, los comprimidos deben tomarse por la noche, después de cenar, o antes de acostarse.

##### Pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*

En adultos, se recomienda administrar diariamente y por kg de peso hasta 20 mg de TMP y 100 mg de SMZ (comprimidos o jarabe), repartidos en dosis iguales cada 6 horas, durante 14 días.

La Tabla 2 orienta sobre los límites posológicos superiores para adultos en esta indicación.

**Tabla 2.** Pauta orientativa del límite superior de la dosis según el peso corporal para los pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*.

<u>Peso corporal</u>	<u>Dosis, cada 6 horas</u>		
	<u>Bactrim comprimidos*</u>	<u>Bactrim Forte comprimidos*</u>	<u>Bactrim jarabe**</u>
<u>8</u>			<u>1 (5 ml)</u>
<u>16</u>	<u>1</u>		<u>2 (10 ml)</u>
<u>24</u>	<u>1½</u>		<u>3 (15 ml)</u>
<u>32</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>4 (20 ml)</u>
<u>40</u>	<u>2½</u>		<u>5 (25 ml)</u>
<u>48</u>	<u>3</u>	<u>1½</u>	<u>6 (30 ml)</u>
<u>64</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>8 (40 ml)</u>
<u>80</u>	<u>5</u>	<u>2½</u>	<u>10 (50 ml)</u>

\* Corresponde a cantidad de comprimidos.

\*\* Corresponde a cantidad de medidas (1 medida = 5 ml).

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica

0973



Profilaxis en pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*: La dosis recomendada para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en adolescentes y adultos es de 1 comprimido de Bactrim Forte por día o 1 comprimido de Bactrim por día. La dosis óptima para profilaxis no ha sido establecida.

Para dosificación en niños, véase Poblaciones especiales.

Pacientes con nocardiosis

La dosis diaria recomendada para pacientes adultos con nocardiosis es de 3 - 4 comprimidos de Bactrim Forte, durante un mínimo de 3 meses. Esta dosis debe ajustarse en función de edad, peso y función renal del paciente y de la gravedad de la enfermedad. Se ha descrito una duración del tratamiento de 18 meses.

Administración parenteral

Pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*

La posología recomendada para pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii* es de hasta 20 mg/kg de TMP y 100 mg/kg 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 TMP y 2.400 - 3.200 mg de SMZ durante un mínimo de 3 meses. Esta dosis debe ajustarse en función de edad, peso y función renal del paciente y de la gravedad de la enfermedad. Se ha descrito una duración del tratamiento de 18 meses.

Poblaciones especiales

Administración oral

Población pediátrica

Dosis habitual: La dosificación para los niños indicada equivale, aproximadamente, a una dosis de 6 mg de TMP y 30 mg de SMZ (jarabe) por kg de peso, durante 24 horas, como se menciona en la Tabla 3.

En caso de infección grave, las dosis indicadas para los niños pueden incrementarse en un 50%.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica - Bioquímica  
Directora Técnica

0973



**Tabla 3.** Dosis habitual para niños menores de 12 años.

<u>Edad</u>	<u>Dosis, cada 12 horas</u> <u>Bactrim jarabe**</u>	
	<u>Mañana</u>	<u>Noche</u>
de 6 semanas a 5 meses	$\frac{1}{2}$ (2,5 ml)	$\frac{1}{2}$ (2,5 ml)
de 6 meses a 5 años	1 (5 ml)	1 (5 ml)
de 6 a 12 años	2 (10 ml)	2 (10 ml)

\*\* Corresponde a cantidad de medidas (1 medida = 5 ml).

*Pacientes pediátricos con neumonía por *Pneumocystis carinii*:* Para los niños se recomienda una dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>/día de TMP con 750 mg/m<sup>2</sup>/ día de SMZ (comprimidos o jarabe), repartida en dos dosis iguales dos veces por día, durante 3 días consecutivos por semana. La dosis diaria total (comprimidos o jarabe) no debe exceder de 320 mg de TMP y 1.600 mg de SMZ.

La Tabla 4 constituye una orientación posológica en los niños.

**Tabla 4.** Pauta orientativa para alcanzar la dosis recomendada en niños para la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

<u>Superficie corporal</u> <u>(m<sup>2</sup>)</u>	<u>Dosis, cada 12 horas</u>	
	<u>Bactrim</u> <u>comprimidos*</u>	<u>Bactrim</u> <u>jarabe**</u>
0,26		$\frac{1}{2}$ (2,5 ml)
0,53	$\frac{1}{2}$	1 (5 ml)
1,06	1	2 (10 ml)

\* Corresponde a cantidad de comprimidos.

\*\* Corresponde a cantidad de medidas (1 medida = 5 ml).

No se ha determinado la dosis óptima para la profilaxis.

#### Administración parenteral

#### Población pediátrica

Dosis habitual: La dosis promedio es de aproximadamente 2 ml/5 kg 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 TMP y 30 mg de SMZ por kilo de peso corporal por día.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



En general (administración oral y parenteral)

Pacientes con insuficiencia renal:

**Tabla 5. Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal.**

Clearance de creatinina	Dosis recomendada
> 30 ml/min	Dosis habitual
15-30 ml/min	La mitad de la dosis habitual
< 15 ml/min	No se recomienda el empleo de <u>Bactrim</u>

Pacientes en hemodiálisis: Después de una dosis inicial normal, las dosis siguientes deben disminuir a la mitad o a un tercio de la dosis original, administradas cada 24 - 48 horas. Se deben controlar las concentraciones séricas del medicamento para ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada: A los pacientes de edad avanzada con función renal normal, se les debe administrar la dosis habitual para los pacientes adultos.

### Forma de administración

#### Administración oral

Bactrim debe tomarse preferentemente después de las comidas y con bastante líquido.

#### Administración parenteral

Bactrim inyectable sólo debe utilizarse en la forma en que se indica en *Observaciones particulares*, y no debe usarse sin diluir ni inyectarse directamente en la línea intravenosa.

### Duración del tratamiento

#### Administración oral

En las infecciones agudas, Bactrim debe administrarse durante un mínimo de 5 días o hasta que el paciente permanezca asintomático por espacio de por lo menos 2 días. Si no se observa una mejoría clínica después de 7 días de tratamiento, debe reevaluarse el estado del paciente.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



09

### Administración parenteral

Generalmente, Bactrim sólo debe administrarse por vía parenteral, siempre que el tratamiento por vía oral no sea posible. La dosis habitual no debe ser superior a cinco días, y la dosis máxima no debe administrarse durante más de tres días seguidos.

### **Contraindicaciones**

En general (administración oral y parenteral)

Bactrim está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos, a sulfonamidas, a trimetoprima o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad marcada del parénquima hepático.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 15 ml/min), si no es posible realizar mediciones repetidas de las concentraciones plasmáticas de TMP y SMZ.
- Anemia megaloblástica por deficiencia de folato.

Además,

- El uso en niños prematuros o recién nacidos durante las primeras seis semanas de vida, por mayor riesgo de ictericia nuclear.
- Uso en el embarazo, en el tercer trimestre de gestación (véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia).
- En combinación con dofetilida (véase Interacciones).

### **Precauciones y advertencias**

#### General

El tratamiento debe suspenderse de inmediato ante los primeros signos de erupción dérmica o de alguna otra reacción adversa grave.

Bactrim debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de alergia severa y asma bronquial.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0977



Existe mayor riesgo de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada o cuando existen condiciones que complican el cuadro, por ejemplo: deterioro de la función hepática y/o renal, o uso concomitante de otros fármacos (en tales casos el riesgo puede estar relacionado con la posología o duración del tratamiento). Aunque raramente, se ha sido comunicado desenlace fatal en conexión con reacciones severas, tales como discrasias sanguíneas, eritema multiforme exudativo mayor (síndrome de Stevens-Johnson), necrólisis epidérmica (síndrome de Lyell), necrosis hepática fulminante, y erupción por fármacos con eosinofilia y sintomatología sistémica.

Los pacientes con discrasias sanguíneas graves deben ser tratados sólo en casos excepcionales con Bactrim.

Con el objeto de minimizar el riesgo de reacciones adversas, la duración del tratamiento con Bactrim deberá ser tan breve como sea posible, particularmente en pacientes de edad avanzada. En casos de insuficiencia renal, la dosis debe adaptarse de acuerdo con las instrucciones de dosificación específicas (véase Posología y formas de administración; Poblaciones especiales).

Si Bactrim es administrado durante un período prolongado, los recuentos de sangre periódicos son necesarios. Si se observa una reducción significativa en el recuento de cualquier elemento formador de la sangre, Bactrim debe ser discontinuado. Salvo en casos excepcionales, Bactrim no debe ser administrado a pacientes con trastornos hematológicos graves.

Se han informado casos de pancitopenia en pacientes que recibieron la combinación de trimetoprima y metotrexato (*véase Interacciones*).

Debido a la posibilidad de hemólisis, Bactrim no debe ser administrado a pacientes con deficiencia de G6PD y en pacientes con hemoglobinopatías (Hb Zurich, Hb Köln), salvo en caso de absoluta necesidad y sólo en dosis mínimas.

En pacientes de edad avanzada, o en aquéllos con deficiencia previa de ácido fólico o insuficiencia renal, pueden producirse cambios hematológicos que indiquen deficiencia de ácido fólico. Esta situación es reversible por el tratamiento con ácido fólico.

En el tratamiento a largo plazo con Bactrim deben realizarse análisis de orina y controles de la función renal (particularmente en los pacientes con insuficiencia renal). Para prevenir la aparición de cristaluria, se cuidará que el aporte de líquidos y la diuresis durante el tratamiento sean suficientes.

La alteración del metabolismo de la fenilalanina descrita con la TMP carece de importancia para los pacientes fenilcetonúricos que observan la debida restricción dietética.

Como con todos los medicamentos que contienen sulfamidas, se aconseja precaución en los pacientes con porfiria o disfunción tiroidea.

Los pacientes que sean "acetiladores lentos" pueden experimentar con mayor frecuencia reacciones idiosincrásicas a las sulfamidas.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



En ocasiones, se ha administrado a pacientes con leucemia que estaban bajo la influencia de las drogas citotóxicas, sin que se observara ningún daño adicional a la médula ósea o en los recuentos sanguíneos periféricos.

Diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento puede indicar una colitis pseudomembranosa que debe ser tratada inmediatamente. En tales casos, se debe interrumpir el uso de Bactrim, confirmar el diagnóstico e iniciar una terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina oral, 4 x 250 mg por día). Están contraindicados los medicamentos peristálticos.

Al igual que otros antibióticos, Bactrim puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales. Se les debe indicar a los pacientes que tomen medidas anticonceptivas adicionales durante el tratamiento con Bactrim.

Un tratamiento prolongado con Bactrim puede inducir crecimiento excesivo de organismos no susceptibles y hongos.

Se recomienda precaución en pacientes que tienen un factor de riesgo adicional para la deficiencia de ácido fólico, por ejemplo, el tratamiento con fenitoína con otros antagonistas de folato o desnutrición.

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

Bactrim no tiene un impacto directo en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, es posible que algunos efectos no deseados asociados con su tratamiento afecten estas habilidades (véase *Reacciones adversas*).

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

En la experimentación animal, dosis muy altas de cotrimoxazol produjeron las malformaciones típicas de antagonismo del ácido fólico.

Según los estudios realizados en mujeres embarazadas, los trabajos publicados y las comunicaciones espontáneas sobre malformaciones, Bactrim no parece involucrar riesgo significativo de teratogenicidad para el ser humano.

Dado que la TMP y el SMZ atraviesan la barrera placentaria y, por consiguiente, podrían influir sobre el metabolismo del ácido fólico, sólo deberá administrarse Bactrim durante el embarazo cuando el beneficio terapéutico esperado sea mayor que el riesgo para el feto. Se recomienda que las pacientes embarazadas en tratamiento con Bactrim, tomen 5 mg diarios de ácido fólico. Se evitará en la medida de lo posible administrar Bactrim durante el último trimestre de embarazo, debido al riesgo de ictericia en el recién nacido.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

097



Tanto la TMP como el SMZ pasan a la leche materna. Aunque la cantidad de Bactrim ingerida por un niño amamantado es pequeña, deben sopesarse los posibles riesgos para el niño (kernicterus, hipersensibilidad) frente a los beneficios terapéuticos esperados para la madre.

## **Interacciones**

### **Interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas**

El tratamiento concomitante con Bactrim puede originar un aumento de la concentración sanguínea de digoxina, particularmente en pacientes de edad avanzada; por ello, deben controlarse los niveles séricos de digoxina.

Bactrim puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína. Se observó que la vida media de fenitoína se incrementó en un 39% y la tasa en el clearance metabólico de fenitoína se redujo en un 27%, después de la administración de Bactrim en dosis clínicas habituales. Por ello, cuando se administren simultáneamente ambos preparados, debe prestarse atención a la posibilidad de un efecto tóxico de la fenitoína.

La eficacia de los antidepresivos tricíclicos puede disminuir cuando se administran con Bactrim.

Las sulfamidas, el sulfametoxazol inclusive, pueden desplazar al metotrexato de los sitios de fijación a las proteínas plasmáticas y alterar el transporte renal, lo que se traduce en una mayor concentración de metotrexato libre y un incremento de su acción.

Como otros medicamentos que contienen sulfamidas, Bactrim potencia el efecto de los antidiabéticos orales.

La concentración sanguínea de SMZ puede elevarse en los pacientes tratados concomitantemente con indometacina.

Al igual que otros antibióticos, Bactrim puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, se les debe indicar a los pacientes que tomen medidas anticonceptivas adicionales durante el tratamiento con Bactrim.

### **Interacciones observadas**

Se ha descrito una elevada incidencia de trombocitopenia con púrpura en pacientes de edad avanzada tratados concomitantemente con algunos diuréticos (sobre todo tiazidas).

Se ha observado que Bactrim puede potenciar significativamente el efecto hipotrombótico del anticoagulante warfarina. Esta interacción debe tenerse en cuenta cuando se prescriba Bactrim a pacientes en tratamiento anticoagulante. En tales casos, debe determinarse de nuevo el tiempo de coagulación.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica



Se ha apreciado un deterioro reversible de la función renal, reconocible por un aumento del nivel de creatinina sérica, en pacientes medicados con TMP-SMZ y ciclosporina después de un trasplante de riñón. Esta interacción se debe probablemente a la TMP (se ha observado una disminución reversible del clearance de la creatinina en pacientes con la función renal normal. La causa reside probablemente en la inhibición reversible de la secreción tubular de la creatinina).

Se han informado casos de pancitopenia en pacientes que recibieron la combinación de trimetoprima y metotrexato (*véase Precauciones y advertencias*). La trimetoprima tiene poca afinidad por la reductasa de hidrofolato humana, pero puede incrementar la toxicidad del metotrexato, y posiblemente puede llevar a una interacción medicamentosa hematológica adversa con metotrexato, especialmente en presencia de otros factores de riesgo tales como edad avanzada, hipoalbuminemia, disfunción renal, disminución de las reservas de la médula ósea. Estas reacciones adversas pueden manifestarse particularmente con metotrexato en dosis elevadas. Se aconseja tratar a estos pacientes con ácido fólico o folinato cálcico para contrarrestar los efectos de la hematopoyesis.

De algunos informes se desprende que las personas que reciben pirimetamina como profilaxis antipalúdica en una dosis semanal superior a 25 mg, pueden experimentar anemia megaloblástica si reciben concomitantemente Bactrim.

Ha sido reportado delirio tóxico después de la administración simultánea de TMP-SMZ y amantadina.

Existen evidencias de que TMP puede interactuar a través de su inhibición del sistema de transporte renal con la dofetilida. La administración conjunta de 160 mg de trimetoprima en combinación con sulfametoxazol 800 mg, 2 veces por día y dofetilida 500 mcg, 2 veces por día, durante 4 días dió lugar a un aumento en el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) de dofetilida del 103% y un incremento en la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en un 93%. La dofetilida puede asociarse con prolongación del intervalo QT y causar arritmias ventriculares graves, incluyendo torsades de pointes, dependiendo de su concentración plasmática. La administración concomitante de dofetilida y trimetoprima está contraindicada.

### ***Influencia sobre los métodos de diagnóstico***

Bactrim, específicamente el componente TMP, puede interferir con los exámenes de metotrexato sérico que utilizan la técnica de la ligadura proteica competitiva cuando se emplea la dehidrofolato reductasa bacteriana como ligadura proteica. En cambio, no se observa interferencia si el metotrexato se mide mediante radioinmunoensayo.

La presencia de TMP y SMZ puede también interferir en la evaluación de la prueba de Jaffé (picrato alcalino) para creatinina, provocando un aumento de aproximadamente 10% sobre los valores normales.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



## Reacciones adversas

### Experiencia poscomercialización

En las dosis recomendadas, Bactrim es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes consisten en erupciones cutáneas y molestias gastrointestinales.

Las reacciones adversas se definen en las siguientes categorías de frecuencia: 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  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Reacciones adversas reportadas en la población general de pacientes tratados con TMP-SMZ (Administración oral y parenteral)

### Infecciones e infestaciones

Muy raras: Se notificaron infecciones micóticas, tales como candidiasis.

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: La mayoría de los cambios hematológicos observados fueron leves, asintomáticos y reversibles después de la interrupción del tratamiento. Los cambios más frecuentemente notificados fueron leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Muy raras: Pueden ocurrir casos de agranulocitosis, anemia (megaloblástica, hemolítica/autoinmune, aplásica), pancitopenia, metahemoglobinemia.

### Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Se notificaron reacciones de hipersensibilidad. Como con cualquier otro medicamento, pueden ocurrir reacciones alérgicas en pacientes que son hipersensibles a los componentes, por ejemplo: fiebre, edema angioneurótico, reacciones anafilácticas y enfermedad del suero.

Se notificaron casos de infiltrados pulmonares, como ocurren en eosinófilos o alveolitis alérgicas. Estos pueden manifestarse a través de síntomas como tos o falta de aire. Si estos síntomas aparecen o empeoran de forma inesperada, el paciente debe ser reevaluado y considerar la interrupción del tratamiento con Bactrim.

Además, se reportaron casos de periarteritis nodosa y miocarditis alérgicas.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

097,3



Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: La TMP en dosis elevadas, como las utilizadas en pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*, induce un aumento progresivo, pero reversible, de la concentración sérica de potasio en un número considerable de pacientes. Incluso en las dosis recomendadas puede producirse hipercaliemia si la TMP se administra a pacientes con trastornos subyacentes del metabolismo del potasio, insuficiencia renal o en tratamiento con otros medicamentos que inducen hipercaliemia (hasta aproximadamente 60% de los pacientes). En estos pacientes debe vigilarse estrechamente la concentración sérica de potasio.

Se han notificado casos de hiponatremia. Se han reportado casos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos tratados con TMP-SMZ, generalmente después de algunos días de terapia (véase *Interacciones*). Los pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática o desnutrición, o que están recibiendo altas dosis de TMP-SMZ están particularmente en riesgo.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Se han descrito casos aislados de alucinaciones, delirios y psicosis, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Neuropatía (incluyendo neuritis periférica y parestesias), uveítis. Se han notificado casos de meningitis aséptica o síntomas de tipo meningítico, ataxia, convulsiones, vértigo, tinnitus.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas (con o sin vómitos).

Raras: Estomatitis, glositis y diarrea.

Muy raras: Enterocolitis pseudomembranosa.

Se han notificado casos de pancreatitis aguda; varios de estos pacientes tenían enfermedades graves, incluido SIDA.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Se han notificado casos de transaminasas y bilirrubina elevadas, hepatitis, colestasis, necrosis hepática, y casos aislados de síndrome de ocultamiento del conducto biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Se han descrito múltiples reacciones cutáneas, éstas son generalmente leves y rápidamente reversibles después de suspender la medicación.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica



09/11/11

Muy raras: Como muchos otros medicamentos que contienen sulfamidas, Bactrim se ha asociado con fotosensibilidad.

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidermotóxica (síndrome de Lyell), púrpura, púrpura de Schoenlein-Henoch y erupción por fármacos con eosinofilia y sintomatología sistémica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Se han notificado casos de artralgia y mialgia, y casos aislados de rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Se han notificado casos de insuficiencia renal, nefritis intersticial, aumento del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina sérica y cristaluria. Las sulfamidas, incluido Bactrim, pueden inducir aumento de la diuresis, particularmente en pacientes con edema de origen cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumonitis con infiltración eosinofílica.

Administración parenteral

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Con las infusiones intravenosas de Bactrim pueden producirse ocasionalmente efectos colaterales locales de intensidad leve a moderadamente grave, como dolor en las venas y flebitis.

Reacciones adversas reportadas en pacientes infectados por VIH tratados con TMP-SMZ (Administración oral y parenteral)

Los pacientes infectados por VIH con enfermedades concomitantes frecuentes y sus respectivos tratamientos suelen requerir una mayor duración del tratamiento contra con la neumonía por *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*) usando altas dosis de Bactrim. En estos pacientes el espectro de reacciones adversas, a excepción de unos pocos efectos no deseados adicionales, es aproximadamente igual que en la población general de pacientes no infectados por VIH. Algunos efectos secundarios son más frecuentes (aproximadamente 65%) y el tratamiento a menudo es más intenso, y por lo tanto, se debe interrumpir la administración de Bactrim en un 20-25% de los pacientes.

Se observó aumento especial o adicional en las siguientes reacciones adversas:

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

f

0973



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia principalmente, pero también anemia, leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Muy raras: Agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Fiebre, generalmente asociada con erupciones en la piel.

Muy raramente: Reacciones alérgicas como angioedema, reacciones anafilácticas y enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperpotasemia: en una proporción de pacientes que utilizan altas dosis de TMP para la neumonía por *Pneumocystis carinii*; sin embargo, el aumento progresivo en la concentración sérica de potasio es reversible. En los pacientes que sufren de trastornos del metabolismo del potasio o insuficiencia renal o reciben tratamiento para la hiperpotasemia, TMP en dosis mayores a las recomendadas, produce hiperpotasemia con mucha frecuencia (hasta en el 60% de los pacientes). Se debe realizar un control estricto de los niveles séricos de potasio en estos pacientes.

Poco frecuentes: Hipoglucemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Psicosis aguda.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Neuropatía (incluyendo neuritis periférica y parestesia), alucinaciones, uveítis. La meningitis aséptica o síntomas similares a la meningitis, ataxia, convulsiones, temblor en reposo, síntomas similares al Parkinson, a veces asociados con apatía, clonus en el tobillo y otros pasos anormales, vértigo, tinnitus.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumonitis con infiltración eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Pérdida de apetito, náuseas con o sin vómitos y diarrea.

Raras: Estomatitis, glositis.

Muy raras: Pancreatitis.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas/transaminasas, ictericia colestásica.

Muy raras: Hepatitis a veces graves.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea maculopapular que causa picazón/prurito que es rápidamente reversible luego de la discontinuación del medicamento.

Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), púrpura de Schoenlein-Henoch.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Dolor articular y muscular, rabdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Disfunción renal, azotemia, aumento de la creatinina sérica, cristaluria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Fiebre, por lo general conjuntamente con erupción maculopapular.

**Sobredosificación**

**Síntomas**

Administración oral y parenteral

Los síntomas de una sobredosificación *aguda* pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, vértigo, mareos, somnolencia, alteraciones mentales y visuales. En casos severos puede presentarse cristaluria, hematuria y anuria.

La sobredosificación *crónica* puede originar depresión de la médula ósea que se manifiesta como trombocitopenia o leucopenia y otras discrasias sanguíneas debidas a deficiencia de ácido fólico.

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

09/12/14



## **Tratamiento**

### **Administración oral y parenteral**

En función de los síntomas se deben considerar las siguientes medidas terapéuticas: interrupción de la infusión, estimulación de la función renal mediante excreción por diuresis forzada (la alcalinización de la orina acelera la excreción de SMZ), hemodiálisis (la diálisis peritoneal no es efectiva), hemograma y control de electrolitos. En caso de complicaciones como discrasias sanguíneas o ictericia, se debe implementar un tratamiento específico. Puede administrarse 3 - 6 mg de folinato cálcico por vía intramuscular, durante 5 a 7 días, para contrarrestar los efectos de la TMP sobre la hematopoyesis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

## **Observaciones particulares**

### **Incompatibilidades**

#### **Administración parenteral**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

No debe agregarse ningún producto a las infusiones de Bactrim, sobre todo ninguno que baje el pH por debajo de 8, puesto que podrían precipitar.

Para diluir la solución inyectable de Bactrim no deben utilizarse levulosa al 5%, solución de Hartmann, ni solución de bicarbonato de sodio al 1,4%.

## **Período de validez**

**Bactrim®:**

**Ampollas: 36 meses.**

**Comprimidos: 60 meses.**

**Jarabe: 36 meses.**

**Bactrim® Forte:**

**Comprimidos: 60 meses.**

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

0973



**Precauciones especiales de conservación**

Bactrim®:

Ampollas, comprimidos: Conservar a temperatura inferior a 35° C.

Jarabe: Conservar a temperatura entre 15° C y 30° C.

Bactrim® Forte:

Comprimidos: Conservar a temperatura inferior a 35° C.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Administración parenteral

Preparación de la infusión

Se pueden utilizar para la dilución las siguientes soluciones para infusión: glucosa 5% y 10%, xilitol 10%, solución de Ringer, dextrano al 6% en glucosa), cloruro de sodio 0,9%, cloruro de sodio 0,45% + glucosa 2,5%.

Para preparar la solución debe tenerse en cuenta el siguiente esquema basado en la proporción de 1 ml de Bactrim en aproximadamente 25 – 30 ml de solución para infusión:

- 1 ampolla de Bactrim (5 ml) para 125 ml de solución para infusión,
- 2 ampollas de Bactrim (10 ml) para 250 ml de solución para infusión,
- 3 ampollas de Bactrim (15 ml) para 500 ml de solución para infusión.

Estas mezclas con Bactrim deben ser preparadas inmediatamente antes de su uso. Después de la incorporación de Bactrim a la solución para infusión, la mezcla debe agitarse o sacudirse para asegurar la mezcla completa. Si se observa turbidez o cristalización en la solución antes o durante la infusión, se debe reemplazar la solución por una recién preparada. La solución diluida de Bactrim debe ser utilizada dentro de las 6 horas siguientes a su preparación.

Los frascos abiertos deben utilizarse inmediatamente.

La infusión cotrimoxazol recién preparada no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones de infusión.

Bactrim inyectable sólo debe utilizarse en la forma en que se indicó precedentemente, y no debe usarse sin diluir, ni inyectarse directamente en la línea intravenosa.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. PIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

d

0973



Duración de la administración

A fin de alcanzar niveles de sangre efectivos, la duración de la infusión, dependiendo de la cantidad de volumen a infundir, no debe ser superior a 90 minutos, siendo la duración normal de la administración generalmente de 30 - 60 minutos.

Esquema de dilución para pacientes con restricción de líquidos

En los casos en que se necesita restringir la administración de líquidos, se puede agregar 5 ml de Bactrim (= 1 ampolla concentrado de solución para infusión) a 75 ml de solución de 5% de glucosa, 0,9% de cloruro de sodio o solución de Ringer. Estas soluciones deben ser preparadas en cada caso inmediatamente antes de su uso y administradas dentro de un máximo de 2 horas a temperatura ambiente (15° a 25° C) y con luz diurna difusa.

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

**Bactrim®**

Ampolla de 5 ml con 400 mg + 80 mg  
Comprimidos con 400 mg + 80 mg  
Jarabe con 200 mg + 40 mg

envase con 5  
envase con 20  
envase con 100 ml

**Bactrim® Forte**

Comprimidos con 800 mg + 160 mg

envase con 10

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificados N° 33.403 y 36.175.

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica

0973



**Bactrim® Inyectable, comprimidos, jarabe y Bactrim® Forte comprimidos:**

**Elaborado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Río de Janeiro, Brasil

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160  
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

**Fecha de la última revisión: Diciembre 2012.**  
**RI + CDS: 3.0C.**

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica