

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA IPP-A

1.-DENOMINACIÓN DISTINTIVA

TRIMEXOLE – F

2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

(Trimetoprima/Sulfametoxazol)

3.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:

Trimetoprima	160 mg
Sulfametoxazol	800 mg.
Excipiente c.b.p.	1 tableta.

4.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS

TRIMEXOLE - F (F.F. Tabletas) está indicado en el tratamiento de las infecciones urinarias como pielonefritis, cistitis, uretritis, prostatitis aguda y crónica, bacteriuria asintomática y profilaxis de infecciones recurrentes.

En infecciones gastrointestinales como enteritis, gastroenteritis, diarrea del viajero, shigelosis, salmonelosis y fiebre tifoidea. En infecciones respiratorias superiores e inferiores, como otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, bronquitis aguda y agudizaciones de bronquitis crónica.

En el tratamiento y profilaxis de la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, en pacientes inmunodeprimidos.

En infecciones de transmisión sexual causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*.

También en osteomielitis e infecciones de la piel y tejidos blandos.

5.- FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Farmacodinamia: El Trimexole F contiene dos ingredientes que actúan en forma sinérgica mediante el bloqueo secuencial de dos enzimas bacterianas que catalizan etapas sucesivas en la biosíntesis del ácido folínico en el microorganismo. Este mecanismo generalmente resulta en actividad bactericida *in vitro* a concentraciones en las que las sustancias individuales son únicamente bacteriostáticas. Además, estos fármacos son con frecuencia efectivos contra organismos resistentes a alguno de los dos componentes.

El efecto antibacteriano del Co-Trimoxazol *in vitro* cubre un amplio rango de organismos patógenos grampositivos y gramnegativos, aunque la sensibilidad puede variar según el área geográfica:

Organismos generalmente sensibles (MIC < 80 mg/l)*

Cocos:

Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina y resistente a la meticilina)

Staphylococcus spp (coagulasa-negativo)

Estreptococos no- α hemolíticos (sin mayor clasificación)

Streptococcus pneumoniae (sensible y resistente a la penicilina)

Branhamella catarrhalis

Bacilos gramnegativos:

Haemophilus influenzae (β -lactamasa positivo y negativo)

Haemophilus parainfluenzae

Haemophilus ducreyi

Escherichia coli

Citrobacter freundii y otras especies de *Citrobacter*

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca y otras especies de *Klebsiella*

Enterobacter cloacae, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*

Serratia liquefaciens y otras especies de *Serratia*. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. *Morganella morganii*. *Providencia rettgeri* y otras especies de *Providencia*. *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella spp*, *Yersinia enterocolitica* y otras especies de *Yersinia* *Vibrio cholerae*

Bacilos gramnegativos misceláneos:

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Basados en la experiencia clínica se deberá considerar también a los siguientes organismos como sensibles:

Brucella, *Chlamydia trachomatis*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*

Organismos resistentes (MIC > 160 mg/l)*

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

*Equivalentes SMZ

Farmacocinética:

Absorción: La trimetoprima y el sulfametoxazol se absorben en forma rápida y casi completa de la porción superior del tracto gastrointestinal tras la administración oral. Después de una dosis única de 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 1.5-3 µg/ml de trimetoprima y 40-80 µg/ml de sulfametoxazol tras 1-4 horas. Tras la administración repetida de dicha dosis en intervalos de 12 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas, alcanzadas en 2-3 días, se encuentran entre 1.3 y 2.8 µg/ml para la trimetoprima y entre 32 y 63 µg/ml para el sulfametoxazol.

Distribución: El volumen de distribución de la trimetoprima es de cerca de 130 litros, y el sulfametoxazol de 20 litros. El 45% de la trimetoprima y el 66% del sulfametoxazol se unen a las proteínas plasmáticas.

Se ha reportado una penetración superior de trimetoprima, relativa a sulfametoxazol, en tejido prostático no inflamado, fluido seminal, fluido vaginal, saliva, tejido pulmonar normal e inflamado, y líquido biliar, mientras que la penetración en el fluido cerebrospinal y el humor acuoso es similar para ambos compuestos.

Grandes cantidades de trimetoprima y cantidades menores de sulfametoxazol pasan del torrente sanguíneo al fluido intersticial y otros fluidos corporales extravasculares. Las concentraciones de trimetoprima y sulfametoxazol son mayores que las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los organismos susceptibles.

En humanos, se ha detectado trimetoprima y sulfametoxazol en tejidos fetales (placenta, hígado, pulmón), en la sangre del cordón umbilical y en el fluido amniótico, indicando la transferencia placentaria de ambos fármacos. En general, las concentraciones fetales de trimetoprima son similares a las maternas, y las de sulfametoxazol son menores.

Ambos agentes son excretados en la leche materna. Las concentraciones en la leche materna son similares (trimetoprima) o menores (sulfametoxazol) a las que se encuentran en el plasma materno.

Metabolismo: Aproximadamente el 50-70% de la dosis de trimetoprima y el 10-30% de sulfametoxazol se excretan sin cambios en la orina. Los principales metabolitos de la trimetoprima son 1- y 3-óxidos y los derivados 3- y 4-hidroxi; algunos metabolitos son microbiológicamente activos.

El sulfametoxazol se metaboliza en el hígado, predominantemente por acetilación N., y en menor grado por conjugación de glucurónidos.

Eliminación: Las semividas de eliminación de los dos componentes son muy similares (10 horas para trimetoprima y 11 horas para sulfametoxazol). Ambas sustancias, así como sus metabolitos, se eliminan casi completamente por los riñones a través de filtración glomerular y secreción tubular, dando concentraciones en la orina de ambas sustancias activas considerablemente mayores que las concentraciones en la sangre. Una pequeña fracción de cada sustancia se elimina por las heces.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales: Las semividas de eliminación de la trimetoprima y el sulfametoxazol no cambian en forma significativa en pacientes ancianos. En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15-30 ml/min), aumentan las semividas de eliminación de ambos componentes, requiriendo un ajuste del régimen posológico.

6.- CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o con anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de folatos. Embarazo, lactancia, pacientes con uremia, hepatitis, glomérulo nefritis, prematuros, recién nacidos, cristaluria y hematuria.

7.- PRECAUCIONES GENERALES.

Deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otra reacción adversa grave.

El CoñTrimoxazol deberán administrarse con cuidado a pacientes con una historia de alergias graves y asma bronquial.

Existe un riesgo aumentado de efectos adversos en pacientes ancianos o cuando existen otras complicaciones, como función hepática y/o renal disminuida, o el uso concomitante de otros fármacos (en cuyo caso el riesgo podrá estar relacionado a la dosis y duración del tratamiento). En casos raros se han reportado consecuencias fatales en conexión con reacciones adversas como discrasias sanguíneas, eritema multiforme exudativo mayor (síndrome de Stevens-Johnson), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y necrosis hepática fulminante.

Para minimizar el riesgo de reacciones adversas, la duración del tratamiento con Trimexole F deberá ser tan corta como sea posible, especialmente en pacientes ancianos. En caso de insuficiencia renal, deberá ajustarse la dosis de acuerdo con las instrucciones especiales de administración.

Si este medicamento se administra durante periodos prolongados, se requiere de conteos sanguíneos prolongados.

Si se detectara una reducción significativa en la cuenta de cualquier elemento sanguíneo formado, deberá suspenderse el tratamiento. A menos que se trate de un caso excepcional, no se deberá administrar este fármaco en pacientes con desórdenes hematológicos serios.

Se han reportado casos de pancitopenia en los pacientes tratados con una combinación de trimetoprima y metotrexato.

En pacientes ancianos, o en pacientes con deficiencia preexistente de ácido fólico o falla renal, pueden presentarse cambios hematológicos indicativos de deficiencia de ácido fólico. Estos cambios son reversibles mediante una terapia de ácido folínico.

Deberán llevarse a cabo análisis de orina y de función renal con regularidad en pacientes bajo tratamiento prolongado con Co-Trimoxazol (especialmente en los que presenten falla renal). Durante el tratamiento, deberá asegurarse una ingesta adecuada de líquidos y una eliminación normal de orina para prevenir la cristaluria. Debido a la posibilidad de hemólisis, no deberá administrarse Co-Trimoxazol a pacientes con una deficiencia de G6PD a menos que sea absolutamente esencial, y en ese caso únicamente en dosis mínimas.

Se ha determinado que la trimetoprima disminuye el metabolismo de la

fenilalanina, pero esto no es significativo en pacientes fenilcetonúricos con una restricción dietética adecuada.

Como con todos los fármacos que contienen sulfonamidas, se recomienda tener cuidado en pacientes con porfiria o disfunción tiroidea.

Los pacientes que son “acetiladores lentos” pueden ser más propensos a reacciones idiosincráticas a las sulfonamidas.

8.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

La inocuidad de Trimetoprima con Sulfametoxazol en el embarazo humano no ha sido establecida. A dosis muy superiores a la dosis terapéutica humana recomendada, la Trimetoprima ha sido reportada teratogénica en las ratas, con los efectos típicos de un antagonista del folato, los cuales pueden prevenirse con la administración de folato en la dieta. No se han demostrado malformaciones significativas relacionadas con el fármaco en los conejos, pero en dosis aproximadamente diez veces mayores a la dosis terapéutica humana, se observó un aumento de muertes fetales.

No existen estudios de seguridad en los niños alimentados al pecho materno, de madres en tratamiento con Co-trimoxazol.

9.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

A las dosis recomendadas, el Co-Trimoxazol es generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más comunes son erupciones cutáneas y alteraciones gastrointestinales.

Alteraciones generales: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad. Como con cualquier otro fármaco, pueden ocurrir reacciones alérgicas en pacientes que sean hipersensibles a los ingredientes, ejemplo, fiebre, edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, enfermedad del suero. En raras ocasiones se han reportado infiltrados pulmonares como los que ocurren en la alveolitis eosinofílica o alérgica. Se pueden manifestar a través de síntomas como tos o falta de aliento. En caso de que aparecieran dichos síntomas, deberá reevaluarse el paciente y considerarse la suspensión de la terapia. En casos raros se ha reportado periarteritis nodosa y miocarditis alérgica. Se conocen también casos de infecciones fúngicas, como candidiasis.

Se han reportado las siguientes reacciones secundarias (en orden de frecuencia):

Alteraciones cutáneas: Son generalmente leves y fácilmente reversibles tras la

suspensión del medicamento. Como muchos otros fármacos que contienen sulfonamidas, se han asociado en casos muy raros a fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y púrpura de Henoch-Shöenlein.

Alteraciones gastrointestinales: Náuseas (con o sin vómito), estomatitis, diarrea, glositis y casos aislados de enterocolitis pseudomembranosa. Se han reportado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este fármaco; varios de estos pacientes tenían enfermedades graves, incluyendo SIDA.

Alteraciones hepáticas: Necrosis hepática, casos raros de hepatitis, colestasis, elevación de transaminasas y bilirrubina, y casos aislados de síndrome de desaparición del ducto biliar.

Alteraciones hematológicas: La mayoría de los cambios hematológicos observados han sido leves, asintomáticos y reversibles al suspender el tratamiento. Los cambios más comúnmente observados han sido leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia. En casos raros puede presentarse agranulocitosis, anemia (megaloblástica, hemolítica, aplásica), metahemoglobinemia, pancitopenia o púrpura.

Alteraciones del aparato urinario: Se han reportado casos raros de función renal disminuida, nefritis intersticial, nitrógeno ureico elevado en la sangre, creatinina sérica elevada y cristaluria. Las sulfonamidas, pueden inducir diuresis aumentada, especialmente en pacientes con edema de origen cardíaco.

Alteraciones del sistema nervioso: Neuropatía (incluyendo neuritis periférica y parestesia), alucinaciones, uveítis. Se han reportado casos raros de meningitis aséptica o síntomas similares a los de la meningitis, ataxia, convulsiones, vértigo y *tinnitus*.

Alteraciones del aparato locomotor: Se han reportado casos raros de artralgia y mialgia, y casos aislados de rabdomiólisis.

Alteraciones metabólicas: Las dosis altas de trimetoprima, como las utilizadas en pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*, inducen un aumento progresivo pero reversible de las concentraciones séricas de potasio en un número sustancial de pacientes. Aun a las dosis recomendadas, la trimetoprima puede provocar hipercalemia cuando se administra en pacientes con desórdenes subyacentes del metabolismo del potasio, insuficiencia renal o que están recibiendo fármacos que inducen hipercalemia. Se requiere de un monitoreo preciso del potasio sérico en dichos pacientes. Se han reportado casos de hiponatremia. En raras ocasiones se presentan casos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos tratados con trimetoprima y sulfametoxazol, generalmente a los pocos días de iniciada la terapia. Los pacientes con función renal disminuida, enfermedad del hígado o malnutrición, o que reciben dosis altas de trimetoprima y sulfametoxazol se encuentran en mayor riesgo.

Reacciones en pacientes con SIDA: Se ha reportado que la incidencia de efectos colaterales, particularmente erupciones cutáneas, fiebre, leucopenia y valores elevados de transaminasas en pacientes con SIDA que reciben Co-Trimoxazol es mucho mayor que la incidencia normal asociada con el uso del fármaco en pacientes que no tienen SIDA.

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

Pueden aumentar los efectos de anticoagulantes y la deficiencia de folato inducida por fenitoína. Puede desplazarse al metotrexato de las proteínas plasmáticas incrementando sus concentraciones. En los pacientes de edad avanzada que estén recibiendo diuréticos conjuntamente, principalmente tiazidas, parece haber un aumento del riesgo de trombocitopenia con o sin púrpura.

11.- ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

Puede potencializar el efecto de los anticoagulantes.

12.- PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Debe administrarse con precaución en pacientes con obstrucción urinaria, alergias severas o asma y en quienes tienen deficiencia renal o hepática, debe ajustarse la dosis.

Los estudios en cuanto a la carcinogénesis, mutagénesis y efectos sobre la fertilidad, con ambas sales por separado no han demostrado potencial alguno. Los estudios en animales indican un posible riesgo teratogénico varios efectos sobre la fertilidad en humanos se desconocen. En ratas a dosis elevadas, han revelado efectos sobre la fertilidad.

13.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Dosis: La dosis recomendada para el adulto en base TMP es de 160 mg cada 12 horas, por vía oral; por lo tanto, una tableta cada 12 horas.

En niños de 2 meses de edad o mayores, la dosis de 8-10 mg/kg/día en base a Trimetoprima divididos en dos dosis cada 12 horas.

14.- SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS).

La sobredosis puede producir síntomas como náusea, vómito, diarrea, confusión, depresión mental, cefalea, depresión de médula ósea y discretas elevaciones de las transaminasas.

Su tratamiento consiste en el vaciamiento gástrico induciendo el vómito. Realizar lavado adicionando medidas de soporte o sintomáticas con monitoreo de la Biometría Hemática y electrolitos séricos.

La hemodiálisis retira pocas cantidades del fármaco, la diálisis peritoneal no es efectiva.

15.- PRESENTACIONES

Caja con 14 tabletas para Venta al Público y Exportación.

16.- RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco

17.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo, ni en niños menores de tres meses.

Este medicamento no deberá administrarse por períodos prolongados sin estricta vigilancia médica.

18.- NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO

FARMACEUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72

México, D.F. 03300

19.- NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO e IPP

Reg. No. 369M95 SSA IV

Clave IPP: KEAR-04363103228/RM 2004