

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bronquidiazina CR suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 7,5 ml de suspensión contienen:

80 mg de trimetoprima

400 mg de sulfametoxazol

4 mg de bromhexina hidrocloreuro y

32,5 mg de extracto fluido de bálsamo de Tolú.

Excipientes con efecto conocido:

Cada 7,5 ml de suspensión contienen 450 mg de sacarosa, 7,5 mg de benzoato de sodio (E-211), 15 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218), 3,75 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y 0,0014 mg de etanol procedentes del extracto fluido de bálsamo de Tolú.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión de color blanco, homogénea, con olor a anís.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bronquidiazina CR está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años, para la profilaxis y tratamiento de la neumonía producida por *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*), en pacientes que además precisen la acción combinada de un expectorante/mucolítico.

Además, Bronquidiazina CR, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años, está indicado en el tratamiento oral de las siguientes infecciones de vías respiratorias superiores o inferiores producidas por microorganismos sensibles a la asociación trimetoprima/sulfametoxazol (ver sección 5), cuando se considera inapropiado el uso de agentes antibacterianos recomendados normalmente en el tratamiento de primera línea:

- Bronquitis aguda
- Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en pacientes sin factores de riesgo
- Neumonías
- Sinusitis.
- Otitis media aguda

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología recomendada en Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*)

Tratamiento

Adultos y niños (≥ 2 años): 20 mg/100 mg de trimetoprima/sulfametoxazol por kg de peso al día (aproximadamente 1,9 ml de suspensión oral por kg de peso por día), administrados en dos o más dosis divididas durante dos semanas. El objetivo es conseguir el pico plasmático o niveles séricos de trimetoprima de ≥ 5 microgramos/ml (Ver sección 4.8).

La dosis máxima de bromhexina es 6 mg en niños de 2-5 años, 12 mg en niños de 6-11 años y 48 mg en adultos. En caso de necesitar una dosis de trimetoprima/sulfametoxazol que supere la dosis máxima de bromhexina, sería necesario utilizar otras presentaciones.

Profilaxis

Adultos y adolescentes (>12 años):

Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

- 15 ml de suspensión oral al día (equivalente aproximadamente a 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol/8 mg de bromhexina), 7 días a la semana.
- 15 ml de suspensión oral al día (equivalente aproximadamente a 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol/8 mg de bromhexina), tres veces por semana, en días alternos.

Niños (≥ 2 años):

Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

- Niños con edades de 2 a 5 años:
 - o 3,8 ml de suspensión oral (equivalente aproximadamente a 40 mg trimetoprima/200 mg de sulfametoxazol/2 mg de bromhexina) dos veces al día, 7 días a la semana.
 - o 3,8 ml de suspensión oral (equivalente aproximadamente a 40 mg trimetoprima/200 mg de sulfametoxazol/2 mg de bromhexina) dos veces al día, 3 veces por semana en días alternos.
 - o 3,8 ml de suspensión oral (equivalente aproximadamente a 40 mg trimetoprima/200 mg de sulfametoxazol/2 mg de bromhexina) dos veces al día, 3 veces por semana en días consecutivos.
- Niños con edades de 6 a 12 años:
 - o 7,5 ml de suspensión oral (equivalente aproximadamente a 80 mg trimetoprima/400 mg de sulfametoxazol/4 mg de bromhexina) dos veces al día, 7 días a la semana.
 - o 7,5 ml de suspensión oral (equivalente aproximadamente a 80 mg trimetoprima/400 mg de sulfametoxazol/4 mg de bromhexina) dos veces al día, 3 veces por semana en días alternos.
 - o 7,5 ml de suspensión oral (equivalente aproximadamente a 80 mg trimetoprima/400 mg de sulfametoxazol/4 mg de bromhexina) dos veces al día, 3 veces por semana en días consecutivos.

También se pueden administrar las dosis arriba indicadas en una dosis única, 3 veces por semana en días consecutivos.

La dosis diaria administrada en un día de tratamiento se aproxima a 150 mg de trimetoprima/m²/día y 750 mg de sulfametoxazol/m²/día. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol.

La dosis diaria total de bromhexina no debe superar los 6 mg al día en niños entre 2-6 años y los 12 mg al día en niños con edades comprendidas entre 6 y 12 años.

Posología estándar recomendada en tratamiento infecciones agudas:

Adultos y adolescentes (≥ 12 años): 15 ml de suspensión oral (equivalente a 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol/8 mg de bromhexina) cada 12 horas

Niños mayores de 2 años:

- Niños 2-5 años: 3,8 ml de suspensión oral (equivalente a 40 mg trimetoprima/200 mg de sulfametoxazol/2 mg de bromhexina) cada 12 horas
- Niños 5-11 años: 7,5 ml de suspensión oral (equivalente a 80 mg trimetoprima/400 mg de sulfametoxazol/4 mg de bromhexina) cada 12 horas

La dosis diaria total de bromhexina no debe superar los 6 mg al día en niños entre 2-6 años y los 12 mg al día en niños con edades comprendidas entre 6 y 12 años.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

Adultos y adolescentes (> 12 años):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada
> 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 Bronquidiazina CR. Si la concentración de Sulfametoxazol total sobrepasa 150 microgramos/ml, debe interrumpirse el tratamiento hasta que el valor esté por debajo de 120 microgramos/ml.

No se dispone de información para niños menores de 12 años con insuficiencia renal.

Forma de administración:

Se recomienda tomar Bronquidiazina CR con algún alimento o bebida para minimizar cualquier posible alteración gastrointestinal. Para una correcta administración de Bronquidiazina CR se recomienda agitar bien antes de usar.

Duración del tratamiento:

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

4.3. Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad a las sulfamidas.
- 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.
- Embarazo y lactancia.
- No se debe administrar en niños menores de 2 años, debido a su contenido en bromhexina.
- No debe administrarse con dofetilida (ver sección 4.5).
- Cuadros avanzados de insuficiencia hepática y renal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si se considera que este medicamento es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato (metotrexato), debe considerarse la administración de un suplemento de folato (ver sección 4.5), debido a mayor riesgo de efectos mielosupresores.

La resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol de los microorganismos más comúnmente implicados en otitis media aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (*S. pneumoniae*) puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.

Este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes que hayan tenido úlcera gastroduodenal. Como los mucolíticos pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar cuidadosamente la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.

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. Debido a este efecto, 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.

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

Durante el tratamiento debe evitarse la exposición prolongada a la luz solar, ya que puede producirse reacciones de fotosensibilidad.

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

Se han notificado reacciones cutáneas graves que pueden amenazar la vida del paciente, relacionadas con el uso de cotrimoxazol y bromhexina, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosas generalizada aguda (PEGA)).

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, NET y PEGA 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 Bronquidiazina CR 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 SSJ o NET por el uso de Bronquidiazina CR, no deben ser tratados posteriormente con ningún fármaco que contenga cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol).

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

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

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Bronquidiazina CR durante periodos prolongados, o cuando se administra a pacientes con déficit de folato o a pacientes de edad avanzada debido a que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la ausencia de folato disponible. Estos cambios pueden revertir mediante la administración de ácido fólico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana.

En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la posología (Ver sección 4.2)

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

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

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

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

Los pacientes fenilcetonúricos deben tener en cuenta que trimetoprima altera el metabolismo de la fenilalanina, aunque este hecho no es significativo con una dieta restrictiva adecuada.

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

Bronquidiazina CR no debe ser utilizado en el tratamiento de la faringitis por estreptococo β -hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*) ya que la erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos efectiva que con la penicilina.

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 Bronquidiazina CR y administrar el tratamiento adecuado.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

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

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

Interferencia con pruebas analíticas

Este medicamento puede interferir con los resultados de determinadas pruebas analíticas (ver sección 4.5).

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.

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 7,5 mg de benzoato sódico (E-210) por cada 7,5 ml de suspensión.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216).

Este medicamento contiene 0,0014 mg de alcohol (etanol) en cada ml de dosis. La cantidad en 1 ml de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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).

Antagonistas del ácido fólico

Bronquidiazina CR puede potenciar la acción anti-fólica en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos depletores de folatos, como la fenitoína o el metotrexato, pudiéndose incrementar la posibilidad de mielosupresión. Si se considera que este medicamento es un tratamiento adecuado en pacientes que

reciben otros medicamentos antagonistas del ácido fólico, debe considerarse la administración de un suplemento de folato (ver sección 4.4).

Co-trimoxazol puede incrementar los niveles de metotrexato libre en plasma, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas y disminución de su secreción tubular.

Además, se puede producir una adición del efecto antifolato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores.

Fenitoína

Cotrimoxazol prolonga la vida media de la fenitoína y, si se administran conjuntamente, se debe tener en cuenta el efecto excesivo de la fenitoína. Es importante vigilar el estado del paciente y la cantidad de fenitoína en el suero.

Sulfonilureas

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

Antidiabéticos, anticoagulantes y antiarrítmicos

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

Bronquidiazina CR puede potenciar el efecto de digoxina, procainamida y warfarina. Co-trimoxazol potencia la actividad anticoagulante de warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. El uso conjunto de trimetoprima con digoxina ha mostrado un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina en algunos pacientes de edad avanzada.

Tiazidas

La administración previa o simultánea de diuréticos, fundamentalmente tiazidas, con trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) pueden entrañar mayor riesgo de trombocitopenia, sobre todo en personas de edad avanzada con insuficiencia cardíaca.

Ciclosporina

En pacientes tratados con cotrimoxazol y ciclosporina se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.

Pirimetamina

Algunos informes sugieren que los pacientes que reciben dosis de pirimetamina mayores de 25 mg por semana conjuntamente con cotrimoxazol pueden desarrollar anemia megaloblástica.

El uso simultáneo de otros hemolíticos con sulfamidas puede potenciar los efectos secundarios tóxicos, y con otros medicamentos hepatotóxicos puede aumentar la incidencia de hepatotoxicidad.

Antirretrovirales

El tratamiento conjunto con zidovudina puede incrementar el riesgo de reacciones adversas hematológicas a cotrimoxazol. Si el tratamiento concomitante es necesario, se debe monitorizar los parámetros hematológicos (ver sección 4.4).

La administración de este medicamento 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.

Procainamida, amantadina

Cuando se administra trimetoprima con fármacos 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 uno o ambos fármacos.

Fenilalanina

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

Rifampicina

El uso conjunto de rifampicina y cotrimoxazol da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de trimetoprima después de una semana. No parece que tenga relevancia clínica.

Antibióticos

La bromhexina puede aumentar las concentraciones séricas de algunos antibióticos (p.ej. amoxicilina, oxitetraciclina y eritromicina) en el tejido pulmonar. Sin embargo, no se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.

Antitusivo e inhibidores de la secreción bronquial

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.

Los inhibidores de la secreción bronquial (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H₁, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos) pueden antagonizar los efectos de la bromhexina.

Otros

Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otra medicación que produzca hiperpotasemia.

Interferencia con pruebas analíticas:

La trimetoprima interfiere con los ensayos para la determinación de metotrexato sérico cuando se usa dihidrofolato reductasa procedente de *Lactobacillus casei*. No ocurre dicha interferencia si la determinación de metotrexato se efectúa por radioinmunoensayo.

La trimetoprima puede interferir en la estimación de la creatinina plasmática cuando se usa la reacción de picrato alcalino. Esto puede originar una sobreestimación de la creatinina plasmática/sérica del orden del 10%.

La inhibición funcional de la secreción tubular renal de creatinina puede producir una falsa caída en el porcentaje de aclaramiento estimado de creatinina.

Cotrimoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de sulfametoxazol/trimetoprima, bromhexina y bálsamo Tolú en mujeres gestantes no ha sido establecida, pero Bronquidiazina CR está contraindicado en el embarazo.

Trimetoprima y sulfametoxazol atraviesan la placenta.

Trimetoprima es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales (ver sección 5.3).

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.

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, es preferible no utilizar bromhexina durante el embarazo.

Lactancia

Trimetoprim, sulfametoxazol y bromhexina 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.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Bronquidiazina CR en algunas ocasiones se pueden observar mareos debido a la bromhexina, lo que se tendrá en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

A continuación, se indican los acontecimientos adversos ordenados según la clasificación de órganos del sistema MedRA. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los datos de ensayos clínicos publicados se han usado para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de muy frecuentes a raras. Las reacciones adversas muy raras se determinaron de los datos de la experiencia post-comercialización y por tanto se refieren a una frecuencia de informes más que una frecuencia “real”. Además, la incidencia de las reacciones adversas puede variar dependiendo de la indicación.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: candidiasis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megalobástica, anemia aplásica, anemia hemolítica inmune, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Enfermedad del suero, anafilaxis, miocarditis alérgica, angiodema, fiebre farmacológica, vasculitis alérgica semejante a púrpura de Schoenlein-Henoch, periarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hiperpotasemia.

Muy raras: hipoglucemia, hiponatremia, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Depresión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso central

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Muy raras: Meningitis aséptica, convulsiones, neuritis periférica, ataxia, vértigo, acúfenos, mareos.

La meningitis aséptica revirtió rápidamente con la interrupción de la medicación, pero recurrió en una serie de casos por la re-exposición tanto a cotrimoxazol como a trimetropima sola.

Trastornos oculares

Muy raras: Uveítis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: broncoespasmo

Muy raras: Tos, disnea, infiltrados pulmonares.

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

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: Vómitos, dolor en la parte superior del abdomen.

Muy raras: Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis.

Frecuencia no conocida: Pirosis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Elevación de transaminasas séricas, elevación de los niveles de bilirrubina, ictericia colestásica, necrosis hepática.

La ictericia colestásica y la necrosis hepática pueden ser mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupciones cutáneas

Raras: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), exantema, urticaria.

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

Frecuencia no conocida: Dermatitis neutrofilica aguda febril (síndrome de Sweet) y pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA).

La necrólisis epidérmica tóxica conlleva a una alta mortalidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy raras: Artralgia, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

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

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

Muy raras: Reacciones graves de hipersensibilidad, erupciones, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, incremento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia, hiponatremia y rabdomiólisis.

Las reacciones adversas son más frecuentes en ancianos, insuficiencia renal y pacientes con infección por VIH.

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 entre dosis de algunos días.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

En sobredosis aguda con trimetoprima se ha observado depresión de la médula ósea.

Tratamiento

En caso de que el vómito no apareciera, debe ser inducido.

Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial.

Se debe realizar lavado gástrico (preferiblemente en los 30 minutos después de la ingestión) a pesar de que la absorción a nivel gastrointestinal es normalmente muy rápida y se completa aproximadamente en 2 horas. Esto puede no ser el caso en sobredosificación excesiva. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la eliminación por la orina es baja. La acidificación de la orina favorecerá la eliminación de trimetoprima, mientras que la alcalinización de la orina favorece la eliminación de sulfametoxazol. Ambas sustancias, trimetoprima y sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es efectiva.

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

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono (91) 562 04 20.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados para la tos y el resfriado. Expectorantes y/o mucolítico y con antiinfecciosos. Clasificación ATC: R05CZ

Mecanismo de acción:

Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del ácido para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis de 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 trimetoprima para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

Bromhexina es un agente mucolítico y expectorante. El mecanismo de acción de la bromhexina se basa en la activación de la sialiltransferasa, enzima que interviene en la síntesis de sialomucinas. Posee una elevada capacidad fluidificante de la secreción bronquial, al originar una fragmentación de las fibras de mucopolisacáridos, que dan viscosidad al esputo. Además, uno de sus metabolitos, el ambroxol, posee mayor actividad mucolítica y secretora que la bromhexina. El efecto se complementa con la actividad balsámico-expectorante del jarabe bálsamo Tolú.

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, siendo el más importante el 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. La actividad *in vitro* no implica necesariamente que se haya demostrado eficacia clínica.

Puntos de corte

Puntos de corte de acuerdo con el 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: $S \leq 2^*$ $R > 4^*$
Listeria monocytogenes $S \leq 0.06$ $R > 0.06$
Pasteurella multocida $S \leq 0.25$ $R > 0.25$
Kingella kingae $S \leq 0.25$ $R > 0.25$
Aeromonas spp. $S \leq 2$ $R > 4$
Achromobacter xylosoxidans $S \leq 0.125$ $R > 0.125$
Vibrio spp. $S \leq 0.5$ $R > 0.5$
Burkholderia pseudomallei $S \leq 0.001$ $R > 4$

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.

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

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia para las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo, siendo aconsejable consultar la información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar consejo cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que en al menos algunos tipos de infecciones la utilidad de este medicamento es cuestionable. Esta información proporciona únicamente una guía aproximada sobre las probabilidades de que un microorganismo sea sensible o no a trimetoprima/sulfametoxazol.

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, trimetoprim y sulfametoxazol se absorben rápidamente y con una biodisponibilidad del 99%, alcanzando las concentraciones séricas máximas tras 2 y 4 horas, respectivamente. La presencia de alimento no parece retrasar la absorción.

Los niveles efectivos permanecen en sangre hasta 24 horas después de una dosis terapéutica. Los niveles en el estado estacionario 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. La relación de concentraciones en plasma, una vez alcanzada la meseta tras administraciones orales repetidas, es de aproximadamente 20 a 1 (sulfametoxazol vs trimetoprim).

La bromhexina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzándose las concentraciones séricas máximas tras 1 hora de la administración y mostrando una respuesta lineal en el intervalo de dosis comprendido entre 8 y 32 mg. Debido a un fuerte fenómeno de primer paso hepático, la biodisponibilidad de bromhexina es de aproximadamente un 20-25%.

Distribución

Aproximadamente el 50% de trimetoprima y el 66% de sulfametoxazol se encuentran unidos a proteínas plasmáticas.

Al ser una base débil y debido a su carácter lipofílico, los niveles en tejido de trimetoprima son, normalmente, más altos que los niveles plasmáticos correspondientes, siendo los pulmones y riñones los que muestran concentraciones especialmente altas. 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 aproximan a las del suero materno.

Trimetoprima penetra mejor en los tejidos que sulfametoxazol, sobre todo en el tejido graso, teniendo un volumen de distribución 9 veces mayor que el sulfametoxazol.

Sulfametoxazol es un ácido débil y su concentración 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.

La bromhexina se une con elevada afinidad a las proteínas plasmáticas (95-99%), distribuyéndose ampliamente por los tejidos corporales. Bromhexina atraviesa la barrera hematoencefálica y en pequeñas cantidades la barrera placentaria.

Biotransformación y Eliminación

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

La semivida de eliminación del trimetoprim es de 8,6-17 horas, mientras que la de sulfametoxazol es de 9-11 horas en adultos con función renal normal, donde, aproximadamente el 60 % del trimetoprim y del 25 al 50% del sulfametoxazol administrado por vía oral, es excretado en la orina a las 24 horas como sustancia inalterada.

La bromhexina se metaboliza casi por completo a diversos metabolitos hidroxilados y al ácido dibromantranílico. Se han detectado en el plasma al menos 10 metabolitos diferentes de la bromhexina, incluido el ambroxol, que es farmacológicamente activo. La semivida de eliminación está comprendida entre 12 y 15 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. El aclaramiento puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática o renal grave. Existe un pequeño porcentaje de eliminación a través de las heces (4%).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción: a dosis superiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos, se ha notificado que trimetoprima y sulfametoxazol producen fisura palatina y otras malformaciones fetales en rata, hallazgos típicos de antagonistas de 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.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Solicitamos poner lo mismo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

glicerina,
sacarosa,
goma xantana,

sacarina sódica,
parahidroxibenzoato de metilo (E-218),
benzoato sódico,
parahidroxibenzoato de propilo (E-216),
simeticona,
esencia de anís,
agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

Tras apertura: 10 días (sin condiciones especiales de conservación).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco de vidrio con tapón de polipropileno/polietileno de alta densidad (PP/HDPE) con cierre a prueba de niños (*child-proof*), que contiene 150 ml de suspensión oral y medida dosificadora.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar bien el frasco antes de su utilización.

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

Faes Farma, S.A.
Máximo Aguirre, 14
48940-Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

33.618

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

Fecha de la primera autorización: noviembre 1977

Fecha de la última revalidación: septiembre 2009

10. FECHA 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/>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO