

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soltrim 160 mg/ 800 mg polvo y solución para solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Vial

Cada vial de polvo liofilizado contiene 800 mg de sulfametoxazol en forma de lisinato.

#### Ampolla

Cada ampolla de solución contiene 160 mg de trimetoprima.

Una vez reconstituido el polvo liofilizado del vial que contiene sulfametoxazol con los 5 ml de la ampolla que contiene trimetoprima, el volumen total de la solución inyectable es de 6 ml. Cada ml de esta solución reconstituida contiene 26,7 mg de trimetoprima y 133,3 mg de sulfametoxazol (lisinato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada ampolla contiene 200 mg de alcohol bencílico y 10 mg de metabisulfito de sodio (E-223).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y solución para solución inyectable.

El polvo contenido en el vial es de color blanco. La solución contenida en la ampolla es transparente e incolora. El aspecto de la solución reconstituida es límpido y ligeramente amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Soltrim está indicado en adultos y niños a partir de 2 meses de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Tratamiento de la neumonía producida por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).
- Nocardiosis

Para las siguientes infecciones Soltrim está indicado cuando se considera inapropiado el uso de antibióticos recomendados normalmente en el tratamiento de primera línea de esta infección:

- Toxoplasmosis
- Listeriosis
- Tratamiento de infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) como osteomielitis y artritis séptica o infecciones de la piel y de los tejidos blandos.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos y niños mayores de 12 años

En infecciones leves y moderadas, la dosis habitual es de 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol (1 vial más 1 ampolla de Soltrim) administrado cada 12 horas.

En infecciones graves se puede llegar a una dosis de 320 mg de trimetoprima/ 1.600 mg de sulfametoxazol (2 viales más 2 ampollas de Soltrim) administrado de dos a cuatro veces al día (es decir, cada 6 -12 horas).

#### Niños entre 2 meses y hasta 12 años

La dosis media en función del peso es la siguiente: 3,2 mg de trimetoprima y 16 mg de sulfametoxazol por cada kg de peso corporal administrados cada 12 horas (lo que se corresponde con 0,12 ml/kg cada 12 horas).

Las dosis recomendadas independientemente del peso corporal son las siguientes:

##### *Niños de 6 a 12 años*

La dosis habitual es de 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol (medio vial) cada 12 horas.

##### *Niños de 6 meses a 5 años*

La dosis habitual es de 40 mg de trimetoprima y 200 mg de sulfametoxazol (un cuarto de vial) cada 12 horas.

##### *Niños de 2 a 5 meses*

La dosis habitual es de 20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol (0,75 ml) cada 12 horas.

#### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de trimetoprima/sulfametoxazol en pacientes de edad avanzada es similar a la observada en pacientes adultos, por lo que en las personas de edad avanzada se utilizará la dosis estándar. En caso de presencia de insuficiencia renal, la posología se ajustará según la función renal.

#### Pacientes con insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de la siguiente forma:

#### Adultos y niños mayores de 12 años (no se dispone de información para niños menores de 12 años):

Aclaramiento de creatinina > 30 ml/min: régimen posológico habitual.

Aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min: la mitad del régimen posológico habitual.

Aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min: no se recomienda el uso de cotrimoxazol.

#### **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii***

En niños mayores de 2 meses y adultos, la dosis recomendada por vía intravenosa es de 15 - 20 mg de trimetoprima/kg/día y de 75 - 100 mg de sulfametoxazol/kg/día. La dosis diaria se debe dividir en 3 - 4 dosis iguales administradas en perfusión intravenosa, hasta la instauración del tratamiento oral.

El tratamiento se debe prolongar durante un período de tratamiento total de como mínimo 2 semanas, siendo el período recomendado de 21 días.

Para la profilaxis se utilizará la vía oral.

#### **Nocardiosis**

15 mg/kg/día de trimetoprima/ 75 mg/kg/día de sulfametoxazol, en 2 - 4 dosis, durante 3-4 semanas. El tratamiento se administrará por vía parenteral durante al menos el primer mes. Después, reducir la dosis a 10 mg/kg/día de trimetoprima/ 50 mg/kg/día de sulfametoxazol en 2 - 4 dosis durante 3-6 meses. En caso de infección del SNC, infección diseminada o existencia de inmunodepresión, el tratamiento se prolongará hasta completar al menos 12 meses.

## Toxoplasmosis

Adultos (en niños no hay datos disponibles):

10 mg/kg/día de trimetoprima/ 50 mg/kg/día de sulfametoxazol en dos dosis durante 30 días.

Para la profilaxis se utilizará la vía oral.

## Listeriosis

Adultos: 10-20 mg/kg/día de trimetoprima y 50-100 mg/kg/día de sulfametoxazol divididas en dos o cuatro dosis durante un periodo de 2 semanas en pacientes con bacteriemia y de 2-4 semanas en pacientes con afectación del SNC. En pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe ser más prolongado, de 3-6 semanas en bacteriemia y de 4-8 semanas en afección del SNC.

Niños: 10-12 mg/kg/día de trimetoprima y 50-60 mg/kg/día de sulfametoxazol divididas en cuatro dosis durante un periodo de 14-21 días.

### **Infecciones por cepas de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (MRSA) como osteomielitis y artritis séptica o infecciones de la piel y de los tejidos blandos.**

- osteomielitis: la dosis en adultos es de 3,5- 4 mg/kg/dosis cada 8-12 horas. No hay evidencia suficiente para recomendar una posología en pediatría.

- celulitis purulenta: la dosis en adultos se encuentra entre 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas y 320/1.600 mg cada 12 horas. La dosis pediátrica es de 4-6 mg/kg/dosis de trimetoprima y 20-30 mg/kg /dosis cada 12 horas.

- artritis séptica: la dosis en adultos es de 3,4-4 mg/kg/dosis cada 8-12 horas. No hay evidencia suficiente para recomendar una posología en pediatría.

- infecciones de la piel y de los tejidos blandos: la dosis en adultos es de 160/800 mg cada 12 horas.

### Forma de administración

Perfusión intravenosa

Soltrim no se debe inyectar directamente por vía intravenosa.

La dosis diaria debe ser diluida apropiadamente y administrada en perfusión intravenosa durante un período de 60-90 minutos.

El vial con polvo liofilizado (que contiene sulfametoxazol) se debe reconstituir con la ampolla de solución (que contiene trimetoprima).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver la sección 6.6.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) por vía parenteral se debe realizar únicamente en pacientes que no pueden tomar medicación por vía oral o cuando se requiera alcanzar de forma rápida altas concentraciones séricas. Se debe instaurar el tratamiento por vía oral lo antes posible.

## 4.3. Contraindicaciones

Soltrim está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Niños con edad inferior a 2 meses. No se dispone de datos en niños de menos de 2 meses por lo que no se recomienda su uso en esta población.

- Hipersensibilidad a trimetoprima o sulfonamidas, cotrimoxazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato documentada.

- Insuficiencia renal grave.

- Insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda. Tanto trimetoprima como las sulfonamidas (aunque no específicamente sulfametoxazol) se han asociado con una exacerbación clínica de la porfiria.
- Mujeres embarazadas y en período de lactancia (ver sección 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**La resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.**

Se debe interrumpir el tratamiento con cotrimoxazol cuando aparezca por primera vez erupción cutánea o cualquier signo de reacción adversa. Signos clínicos como erupción cutánea, dolor de garganta, fiebre, artralgia, tos, dificultad para respirar, palidez, púrpura o ictericia pueden ser indicadores de inicio de reacciones adversas graves.

Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen alteraciones hematológicas graves.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociadas al uso de Soltrim.

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, DRESS o PEGA es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ, NET, DRESS o PEGA (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Soltrim debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de estas graves reacciones cutáneas provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor diagnóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ, NET, DRESS o PEGA por el uso de Soltrim, Soltrim no debe ser usado de nuevo en el paciente.

En muy raras ocasiones una erupción cutánea puede preceder a reacciones más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, según indicado anteriormente, y, en raras ocasiones, necrosis hepática o alteraciones hematológicas graves. Se deben realizar recuentos sanguíneos con frecuencia en pacientes tratados con sulfonamidas.

#### Toxicidad respiratoria

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

#### Linfocitosis hemofagocítica

Se han notificado en muy raras ocasiones casos de linfocitosis hemofagocítica en pacientes tratados con cotrimoxazol. La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome potencialmente mortal de activación

inmunitaria patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej. fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece un diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, se debe suspender el tratamiento con cotrimoxazol.

Si se produce irritación local e inflamación debido a la infiltración extravascular de la infusión de Soltrim, se debe discontinuar el tratamiento y reiniciarlo en otro lugar.

Se debe mantener una producción de orina adecuada durante todo el tratamiento para evitar la formación de cristaluria. Los pacientes con hipoalbuminemia presentan un riesgo superior de cristaluria.

Si se diagnostica diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) debido al tratamiento con cotrimoxazol, se debe suspender el tratamiento y tomar medidas terapéuticas adecuadas.

Cotrimoxazol se debe administrar con precaución en pacientes con alergias graves o asma bronquial.

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración para evitar la acumulación de trimetoprima en sangre (ver sección 4.2). A medida que avanza el fallo renal, la excreción de trimetoprima disminuye. En estos pacientes es necesario determinar la concentración sérica del fármaco, no debiéndose administrar Soltrim cuando los niveles séricos de creatinina estén por encima de 2 mg/100 ml, para evitar un posible daño permanente de la función renal.

En pacientes de edad avanzada puede existir más riesgo de aparición de reacciones adversas graves, especialmente cuando coexisten patologías como alteración de la función renal y/o hepática o uso concomitante de otros fármacos (ver sección 4.8).

Asimismo, en pacientes con SIDA se debe tener en cuenta que las reacciones adversas a cotrimoxazol se presentan con mayor frecuencia en este grupo de pacientes que en el resto de la población (ver sección 4.8)

Debido a la posible interferencia con el metabolismo del folato, se recomienda realizar con frecuencia recuentos sanguíneos en tratamientos a largo plazo. En determinados casos, los cambios indicativos de alteración del ácido fólico se han podido resolver con la administración de ácido fólico. Se deberá considerar la administración de suplementos de folato en tratamientos prolongados con altas dosis de cotrimoxazol, o cuando éste se administre junto con otros fármacos antagonistas del folato.

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

Trimetoprima se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia. En tales circunstancias, se deben monitorizar estrechamente los niveles séricos de potasio y sodio, así como la función renal y se debe ajustar la dosis en base al estado de ésta. Los factores de riesgo de hiperpotasemia son altas dosis de trimetoprima (20 mg/kg/día), insuficiencia renal (creatinina sérica  $\geq 1,2$  mg/dl), hipoadosteronismo, edad avanzada, potasio de la dieta y otros fármacos que puedan alterar la excreción de potasio. La hiperpotasemia suele revertir al interrumpir el tratamiento con trimetoprima.

Se debe considerar la posibilidad de sobreinfección con un organismo no sensible a cotrimoxazol.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 200 mg de alcohol bencílico en cada unidad de dosis. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Puede acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños. No se debe administrar este medicamento a recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad). Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

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

La administración conjunta de cotrimoxazol con ciclosporina puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y disminuir las concentraciones de ciclosporina.

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

El uso de trimetoprima con otros depresores de la función de la médula ósea como pirimetamina, metotrexato, mercaptopurina o azatioprina puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

También se deben considerar posibles interacciones de cotrimoxazol con hipoglucemiantes, diuréticos (se incrementa el riesgo de hiperpotasemia), inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, aminobenzoato de potasio y anestésicos locales.

Por lo que respecta a las interacciones farmacocinéticas, cotrimoxazol puede aumentar las concentraciones y potenciar el efecto de fármacos antivirales (zidovudina, zalcitabina, lamivudina y amantadina), inmunosupresores (tacrolimus), anticoagulantes orales (warfarina), antiarrítmicos (procainamida y digoxina), antiepilépticos (fenitoína), antibióticos (rifampicina y dapsona) y metotrexato.

Cuando se administre conjuntamente cotrimoxazol y fenitoína, es recomendable monitorizar estrechamente la condición del paciente y los niveles séricos de fenitoína. En pacientes tratados concomitantemente con cotrimoxazol y warfarina, se debe reevaluar el tiempo de coagulación. Igualmente, el uso combinado de cotrimoxazol y tacrolimus debe ser monitorizado cuidadosamente y, si fuera necesario, se deben reducir los niveles de tacrolimus.

En algunas situaciones, el tratamiento concomitante de cotrimoxazol y zidovudina puede aumentar el riesgo de reacciones hematológicas asociadas a cotrimoxazol, por lo que se debe considerar la monitorización de los parámetros hematológicos.

La administración simultánea de cotrimoxazol y etanol se ha asociado con la aparición de un cuadro clínico caracterizado por la aparición de sudoración, palpitaciones, disnea, hiperventilación, taquicardia,

hipotensión arterial, náuseas y vómitos. Se ha propuesto la existencia de un acúmulo de acetaldehído en sangre como mecanismo implicado en la patogénesis de esta reacción.

Por último, se deben tomar precauciones en pacientes con regímenes alimentarios ricos en potasio.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Soltrim está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

Trimetoprima y sulfametoxazol atraviesan la placenta. En estudios en animales se han observado efectos teratógenos y en humanos no existen datos disponibles sobre su posible teratogenicidad. Se debe evitar la administración de trimetoprima en el primer trimestre del embarazo y de sulfametoxazol en el tercer trimestre por el riesgo de ictericia, anemia hemolítica y quernícterus en el recién nacido. Este riesgo es particularmente relevante en niños con un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como prematuros o niños con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Por otra parte, el excipiente glicerina formaldehído contenido en Soltrim posee un efecto embriotóxico y teratogénico.

Por lo tanto, Soltrim no se debe utilizar durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre, a no ser que el facultativo considere que el beneficio potencial para la madre supere el potencial riesgo para el feto. En esta circunstancia se debe considerar la administración de suplementos de folato.

Soltrim también está contraindicado en el período de lactancia (ver sección 4.3), ya que las sulfonamidas se excretan en la leche materna.

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

La experiencia clínica con sulfametoxazol y trimetoprima indica que es poco probable que esta asociación afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas del tratamiento con cotrimoxazol incluyen erupción cutánea, pirexia, niveles elevados de transaminasas, nefritis tubulointerstitial, cristaluria, prurito, hepatitis, hiperpotasemia e hipoglucemia. La tolerabilidad mejora al disminuir la dosificación.

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas a Soltrim en base a la bibliografía existente y los casos reportados durante la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas, no siendo posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles en base a la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Muy rara	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Colitis por <i>Clostridium difficile</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Hemólisis Insuficiencia de la médula ósea Leucopenia

		Neutropenia Trombocitopenia Agranulocitosis Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperpotasemia Hipoglucemia Hiponatremia
Trastornos hepatobiliares		Hepatitis Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson	Dermatitis exfoliativa Erupción Prurito Púrpura Dermatosis neutrófila aguda febril (síndrome de Sweet) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios		Cristaluria Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia
Exploraciones complementarias		Creatinina elevada en sangre Enzimas hepáticos aumentados Recuento disminuido de plaquetas Transaminasas elevadas

Las reacciones adversas más graves, que ocurren con más frecuencia en pacientes infectados por VIH, incluyen neutropenia y reacciones dermatológicas graves como dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica.

Los pacientes con SIDA presentan reacciones adversas al cotrimoxazol (en piel y médula ósea) con mayor frecuencia que el resto de la población. Pueden presentar leucopenia, trombocitopenia, exantema y aumento de enzimas hepáticos y de creatinina, generalmente hacia el 7º - 14º día de tratamiento. También se ha observado un aumento de hiperpotasemia e hiponatremia en pacientes con SIDA tratados con cotrimoxazol.

Con muy rara frecuencia, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

El tratamiento con agentes antibacterianos, entre ellos cotrimoxazol, puede alterar la flora normal del colon y permitir el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, lo que da lugar a la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile* – associated disease). CDAD puede originar una morbilidad y mortalidad significativas y puede ser en algunos casos resistente al tratamiento antibiótico.

Debido al riesgo de CDAD, que puede cursar como una diarrea leve hasta una colitis fatal, es importante considerar el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten diarrea o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon posterior a la administración de cualquier agente antibacteriano. Se ha descrito que CDAD tiene lugar durante los 2 meses posteriores a la administración de antibióticos.

### Poblaciones especiales

*Pacientes con deficiencia del enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:* Se puede producir una reacción de hemólisis que frecuentemente es dosis-dependiente.

*Pacientes de edad avanzada:* Las reacciones adversas graves que aparecen con más frecuencia son reacciones cutáneas graves o supresión generalizada de la médula ósea o disminución específica del número de plaquetas (con o sin púrpura). En pacientes de edad avanzada tratados de forma concomitante con determinados diuréticos, principalmente tiazidas, se ha descrito un aumento de la incidencia de trombocitopenia con o sin púrpura.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## **4.9. Sobredosis**

Los signos y síntomas de sobredosis descritos para las sulfonamidas incluyen anorexia, cólicos, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, somnolencia e inconsciencia. Los signos de sobredosis aguda con trimetoprima incluyen náuseas, vómitos, mareos, cefaleas, depresión, confusión y mielosupresión.

Se deberá interrumpir el tratamiento en caso de sobredosis. Dependiendo del estado de la función renal, se recomienda la administración de líquidos si la diuresis es baja. Tanto trimetoprima como sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis. La diálisis peritoneal no es efectiva.

No existe un antídoto para la sobredosis con sulfonamidas. Un antídoto eficaz para contrarrestar las reacciones adversas en el sistema hematopoyético ocasionadas por trimetoprima es el folinato de calcio a dosis de 3 a 6 mg por vía intramuscular durante 5 – 7 días,

Por otro lado, el uso de cotrimoxazol a altas dosis y/o durante períodos prolongados de tiempo puede causar confusión y mielosupresión manifestada como trombocitopenia, leucopenia y/o anemia megaloblástica. Si se producen signos de mielosupresión, se debe administrar folinato de calcio (algunos investigadores han recomendado dosis diarias de 5 – 15 mg).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de sulfamidas y trimetoprima, código ATC: J01EE01.

### Mecanismo de acción

Soltrim es un antibacteriano compuesto de dos principios activos: sulfametoxazol y trimetoprima. Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del ácido para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis del ácido dihidrofólico que se produce en la célula bacteriana produciendo bacteriostasis.

Trimetoprima inhibe de forma reversible la enzima bacteriana dihidrofolato reductasa (DHFR), bloqueando selectivamente la conversión del ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico, un cofactor esencial en la biosíntesis de ciertos aminoácidos, purinas, timidina y finalmente del ADN.

La administración conjunta de trimetoprima y sulfametoxazol produce un sinergismo de la actividad que se atribuye a la inhibición de la producción de tetrahidrofolato en dos pasos secuenciales de su biosíntesis y al desarrollo más lento de resistencias.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación farmacocinética/farmacodinámica no ha sido establecida.

#### Mecanismo de resistencia

Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia bacteriana puede desarrollarse más lentamente con ambos compuestos, sulfametoxazol y trimetoprima en combinación, que con cualquiera de ellos por separado.

La resistencia a sulfametoxazol puede ocurrir por diversos mecanismos. Las mutaciones bacterianas causan un aumento de la concentración de PABA que desplaza al sulfametoxazol lo cual da lugar a una reducción del efecto inhibitor sobre la enzima dehidropteroato sintetasa. Otro mecanismo de resistencia es el mediado por plásmidos que origina la producción de una forma alterada de la enzima, lo cual reduce la afinidad por sulfametoxazol en comparación con el tipo salvaje de la enzima.

La resistencia a trimetoprima puede ocurrir por mutación mediada por plásmido la cual da lugar a la producción de una forma alterada de la enzima dihidrofolato reductasa disminuyendo la afinidad a trimetoprima en comparación con el tipo salvaje de la enzima. Trimetoprima se une a la DHFR del plásmido pero con menos intensidad que a la enzima bacteriana. Su afinidad por la DHFR del mamífero es unas 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

Al igual que con otros antibióticos, la actividad *in vitro* no implica necesariamente que se haya demostrado eficacia clínica y hay que tener en cuenta que las pruebas de sensibilidad satisfactoria se obtienen únicamente con el medio recomendado libre de sustancias inhibitorias, especialmente timidina y timina. Estos organismos incluyen:

#### Puntos de corte

Puntos de corte de acuerdo al EUCAST (versión 4.0, 01-01-2014) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

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

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

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

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

*Enterococcus*:  $S \leq 0,03$   $R > 1$

*Streptococcus* grupo A:  $S \leq 1$   $R > 2$

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

*Haemophilus influenzae*:  $S \leq 0,5$   $R > 1$

*Moraxella catarrhalis*:  $S \leq 0,5$   $R > 1$

*Listeria monocytogenes*:  $S < 0,06$   $R > 0,06$

S = sensible, R = resistente.

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

### Espectro antibacteriano

La prevalencia de resistencia para las distintas especies puede variar tanto en el tiempo como desde el punto de vista geográfico, siendo aconsejable consultar la información local de patrones de resistencia, especialmente cuando se tratan infecciones graves. En ocasiones, se deberá consultar una opinión experta cuando la prevalencia local de resistencia alcance un punto en el que se cuestione la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infección. La información que se presenta a continuación proporciona únicamente una guía aproximada sobre las probabilidades de que un microorganismo sea sensible o no a trimetoprima/sulfametoxazol.

En la tabla siguiente se muestra la probabilidad de sensibilidad a trimetoprima/sulfametoxazol en determinadas bacterias:

### Especies frecuentemente sensibles

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

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

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

*Enterobacter cloacae*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Salmonella* spp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Yersinia* spp.

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

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

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

*Nocardia* spp.

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pneumoniae*

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

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia* spp.

*Serratia marcescens*

## **Organismos intrínsecamente resistentes**

### **Aerobios Gram-negativos**

*Pseudomonas aeruginosa*

*Shigella* spp.

*Vibrio cholera*

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La administración de cotrimoxazol a dosis repetidas por vía intravenosa da lugar *in vivo* a una relación de concentraciones pico/valle de 9:6 y 105:70 µg/ml de trimetoprima y sulfametoxazol, respectivamente.

### **Distribución**

Cotrimoxazol se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos del cuerpo, incluyendo, esputo, humor acuoso, fluido del oído medio, fluido prostático, fluido vaginal, bilis y líquido cefalorraquídeo.

Trimetoprima también se distribuye en las secreciones bronquiales y presenta un volumen de distribución mayor que sulfametoxazol. En adultos, el volumen de distribución es de 100 – 120 l para trimetoprima y de 12 – 18 l para sulfametoxazol. En pacientes sin inflamación en las meninges, la concentración de trimetoprima y sulfametoxazol en líquido cefalorraquídeo es de aproximadamente el 50% y 40%, respectivamente, de las concentraciones séricas de ambos fármacos.

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 40% para trimetoprima y el 70% para sulfametoxazol.

Cotrimoxazol pasa fácilmente a la placenta. Cotrimoxazol se distribuye también en la leche materna.

### **Metabolismo o Biotransformación**

Cotrimoxazol se metaboliza en el hígado. Trimetoprima se metaboliza a óxido y a metabolitos hidroxilados mientras que sulfametoxazol es fundamentalmente N-acetilado y también conjugado con ácido glucurónico. El metabolito N-acetilado representa cerca del 15% de la cantidad total de sulfametoxazol en sangre. Sulfametoxazol también puede ser oxidado a hidroxilamina, un metabolito que, supuestamente, podría estar relacionado con reacciones adversas a las sulfonamidas.

La semivida de eliminación de trimetoprima y sulfametoxazol es de aproximadamente 8 - 10 horas y de 10-13 horas, respectivamente, en adultos con función renal normal, incrementándose la semivida de eliminación de ambos fármacos en insuficiencia renal crónica. La semivida de eliminación de trimetoprima es menor en niños menores de 10 años.

### **Eliminación**

Ambos fármacos se excretan en orina por filtración glomerular y secreción tubular. En adultos con función renal normal, aproximadamente el 50 - 60% de trimetoprima y el 45 - 70% de sulfametoxazol administrados oralmente son excretados en orina dentro de las 24 horas. Aproximadamente el 80% de la cantidad de trimetoprima administrada y el 20% de la cantidad de sulfametoxazol se recuperan inalteradas en orina. La concentración urinaria de ambos fármacos disminuye en casos de insuficiencia renal.

Únicamente pequeñas cantidades de trimetoprima son excretadas en heces por eliminación biliar. Trimetoprima y sulfametoxazol pueden ser eliminados parcialmente de la sangre por hemodiálisis, pero no totalmente.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis única: En estudios de toxicidad a dosis única, la  $DL_{50}$  de cotrimoxazol por vía intraperitoneal fue de 1.840 mg/kg en ratas y de 2.010 mg/kg en ratones.

Toxicidad a dosis repetidas: En estudios de toxicidad a dosis repetidas muy superiores a la terapéutica, se observaron los siguientes efectos tóxicos: cambios en el peso de la tiroides, anemia normocítica, disminución del peso corporal y cambios en la médula ósea.

Actividad mutagénica: Trimetoprima no produjo actividad mutagénica en el test de Ames. No se observaron anomalías cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes tratados con 320 mg de trimetoprima en combinación con 1.600 mg de sulfametoxazol diariamente durante 112 semanas. Se observaron daños cromosómicos en cultivos de células de ovario de hámster chino a concentraciones 1.000 veces superiores a la concentración plasmática de trimetoprima en humanos, sin observarse daños al reducir la concentración a 500 veces. Tampoco se observaron anomalías cromosómicas en cultivos *in vitro* de leucocitos humanos a concentraciones de trimetoprima 20 veces superiores a la concentración plasmática de trimetoprima en estado estacionario.

Potencial carcinogénico: Los estudios realizados en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de cotrimoxazol sugirieron la ausencia de actividad carcinogénica para cotrimoxazol.

Teratogenicidad: En estudios en animales, trimetoprima y sulfametoxazol produjeron anomalías fetales. A dosis superiores a las recomendadas en humanos, ambos compuestos produjeron paladar hundido y otras anomalías fetales en ratas, características de los antagonistas del folato. En conejos, dosis diez veces superiores a las terapéuticas produjeron un incremento de la muerte fetal.

Fertilidad: En cuanto al efecto de cotrimoxazol sobre la fertilidad, estudios de reproducción en ratas en los que se administraron dosis de 70 mg/kg/día de cotrimoxazol por vía oral no revelaron evidencia de alteración en la fertilidad.

En resumen, los resultados obtenidos en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana no muestran riesgos especiales para su uso clínico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Ampolla de solución:

Alcohol bencílico, glicofurol, glicerina formaldehído, metabisulfito de sodio (E-223), ácido clorhídrico (para ajustar pH), agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

5 años.

Una vez reconstituido el polvo con la solución, el medicamento se debe utilizar en las 24 horas siguientes. Esta solución se debe conservar a temperatura ambiente.

Para ser administrado por perfusión intravenosa, Soltrim se debe mezclar extemporáneamente a razón de 1 ml del vial reconstituido con la ampolla de solución por 50 ml de solución para perfusión, ver sección 6.6.

Una vez preparada, la solución intravenosa se debe utilizar durante las 6 horas siguientes. Esta solución se puede conservar a temperatura ambiente.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

El medicamento se presenta en estuches que contienen 5 ampollas con 5 ml de solución y 5 viales con polvo liofilizado. Las ampollas y los viales son de vidrio tipo I.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración por perfusión intravenosa:

Soltrim se debe mezclar extemporáneamente a razón de 1 ml del vial reconstituido con la ampolla de solución (que contiene trimetoprima) por 50 ml de solución, resultando como sigue:

½ vial reconstituido de Soltrim por 125 ml de solución a perfundir.

1 vial reconstituido de Soltrim por 250 ml de solución a perfundir.

2 viales reconstituidos de Soltrim por 500 ml de solución a perfundir.

Las soluciones a emplear pueden ser las siguientes:

Solución Ringer

Cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección

Solución glucosalina (cloruro sódico al 0,18% + glucosa al 4%)

Solución de glucosa al 5% o al 10%

Solución levulosa 10%

Solución bicarbonato de sodio 1,6 M

No se deben emplear soluciones de lactato de sodio 1/6 Molar, glucosa 15% ni soluciones de alto peso molecular tipo dextrano.

Si una vez preparada la solución se observa turbidez o precipitados tras la agitación, se debe desechar la solución y preparar una nueva.

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**

Almirall, S.A.  
General Mitre, 151  
08022 – Barcelona (España)

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

Soltrim 160 mg/800 mg polvo y solución para solución inyectable: 54.920

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

Soltrim 160 mg/800 mg polvo y solución para solución inyectable: 15 Febrero 1980 / 28 Agosto 2009

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

Junio 2020

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