FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos.
SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos.
SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos.
SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos contiene 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol.

Cada comprimido de SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos contiene 160 mg de trimetoprima y 800 mg sulfametoxazol.

Cada comprimido de SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos contiene 20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol.

Cada ml de SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/mlsuspensión oral contiene 8 mg de trimetoprima y 40 mg de sulfametoxazol.

Excipientes con efecto conocido:
Septrin Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral: cada mililitro contiene 0,49 g de sorbitol, 0,27 % de etanol 96º.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos: de color blanco, redondos (con un diámetro aproximado de 11 mm), biconvexos y ranurados.

SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos: de color blanco, ovalados, biconvexos y ranurados.

SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos: de color blanco, redondos, biconvexos y ranurados (de menor tamaño que los comprimidos de Septrin 80 mg/400 mg comprimidos, con un diámetro aproximado de 7,4 mm).

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/mlsuspensión oral: de color blanquecino con un olor característico a plátano y vainilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Septrin está indicado en adultos, adolescentes, lactantes y niños (a partir de 6 semanas) para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):
● Tratamiento y prevención de la neumonía producida por *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

● Profilaxis primaria de la Toxoplasmosis.

● Nocardiosis.

● Melioidosis.

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

● Otitis media aguda.

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

● Infecciones agudas no complicadas del tracto urinario: cistitis, pielonefritis.

● Diarrea infecciosa.

● Tratamiento de la Toxoplasmosis.

● Granuloma inguinal (donovanosis).

● Brucelosis.

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

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración
Se recomienda tomar Septrin con algún alimento o bebida para minimizar cualquier posible alteración gastrointestinal. Para una correcta administración de Septrin Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral se recomienda agitar bien antes de usar.

Dosis Estándar

- *Adultos y niños mayores de 12 años*:

160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol/12 horas (2 comprimidos de Septrin 80 mg/400 mg comprimidos cada 12 horas o 1 comprimido de Septrin Forte 160 mg/800 mg comprimidos cada 12 horas o 20 ml de Septrin Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

- *Lactantes y niños menores de 12 años* (las dosis se aproximan a 6 mg de trimetoprima/ 30 mg de sulfametoxazol/kg/24 horas):

    - *6 semanas a 5 meses:* 20 mg de trimetoprima/ 100 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (2,5 ml de Septrin Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

    - *6 meses a 5 años:* 40 mg de trimetoprima/ 200 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (2 comprimidos de Septrin Pediátrico 20 mg/100 mg comprimidos cada 12 horas o 5 ml de Septrin Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *6 a 12 años:* 80 mg de trimetroprima/ 400 mg sulfametoxazol/ 12 horas (4 comprimidos de Septrin Pediátrico 20 mg/100 mg comprimidos cada 12 horas o 10 ml de Septrin Pediátrico 8 mg/40 mg/ml suspensión oral cada 12 horas).

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

Como alternativa a la dosis estándar, se ha demostrado que un tratamiento con 160/800 mg de trimetoprima-sulfametoxazol (5/25 mg/kg respectivamente en niños) cada 12 horas durante 3 días es apropiado para el tratamiento de infecciones agudas no complicadas del tracto urinario y de la diarrea infecciosa.

Dosificaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: (Ver sección 4.4). Si no se indica otra posología, se utilizará la dosis estándar.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis 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 Septrin. 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.

Neumonía por Pneumocystis jiroveci (P. carinii)

Tratamiento

*Adultos y niños:*20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso por día, 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).

Profilaxis

Adultos:
Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:
- 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol diarios, 7 días a la semana.
- 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol tres veces por semana, en días alternos.
- 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol, dos veces al día, tres veces por semana, en días alternos.

Niños:
Pueden utilizarse las siguientes pautas posológicas:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *6 semanas a 5 meses*: 20 mg de trimetoprima/ 100 mg de sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.
- *6 meses a 5 años*: 40 mg de trimetoprima/ 200 mg de sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.
- *6 a 12 años*: 80 mg de trimetoprima/ 400 mg sulfametoxazol dos veces al día, 7 días a la semana, o 3 veces por semana en días alternos o 3 veces por semana en días consecutivos.
-

También se pueden administrar las dosis arriba indicadas en 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/m^2/día y 750 mg de sulfametoxazol/m^2/día. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol.

Toxoplasmosis

Profilaxis primaria

Adultos y niños mayores de 12 años:
- 80 mg de trimetoprima/ 400 mg de sulfametoxazol diarios.
- 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol 3 veces por semana.
- 160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol diarios.

Niños:
150 mg de trimetoprima/m^2de superficie corporal/día y 750 mg de sulfametoxazol/m^2 de superficie corporal /día en dos dosis. La dosis diaria total no debe sobrepasar 320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol.

Tratamiento

Adultos (en niños no hay datos disponibles):
5 mg/kg de trimetoprima/ 25mg/kg de sulfametoxazol/12 horas durante 6 semanas.

Granuloma Inguinal (Donovanosis)
160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol (2 comprimidos de Septrin80 mg/400 mg comprimidos o 1 comprimido de Septrin Forte160 mg/800 mg comprimidos), dos veces al día durante un periodo de al menos 3 semanas o hasta que todas las lesiones hayan desaparecido completamente.

Nocardiosis
10-15 mg/kg/día de trimetoprima /50-75 mg/kg/día de sulfametoxazol en dos o más dosis divididas durante un periodo de 3-6 meses. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe ser más prolongado. Todos los pacientes con afectación del SNC deben ser tratados durante al menos un año.

Brucelosis
La elección del régimen de tratamiento antimicrobiano y la duración del mismo debe basarse en la forma de presentación y en la presencia de condiciones subyacentes que puedan contraindicar ciertos antibióticos.
Adultos y niños mayores de 8 años:
160 mg de trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol/ 12 horas (1 comprimido de Septrin Forte 160 mg/ 800 mg comprimidos/ 12 horas o 2 comprimidos de Septrin 80 mg/400 mg comprimidos/ 12 horas) durante 6 semanas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños menores de 8 años (en este grupo de edad se considera tratamiento de primera elección):
10 mg/kg/día de trimetoprima y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol dividido en dos tomas (es decir, 5 mg/kg de trimetropima/ 25 mg/kg de sulfametoxazol/ 12 horas) durante 6 semanas.

Melioidosis
8 mg/kg de trimetoprima y 40 mg/kg de sulfametoxazol (máximo 320 mg de trimetoprima/1.600 mg de sulfametoxazol) cada 12 horas durante 3-6 meses.

4.3. Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfonamidas, trimetoprima, co-trimoxazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Niños prematuros y niños a término menores de 6 semanas.

Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda. Tanto la trimetoprima como las sulfamidas (aunque sulfametoxazol no específicamente) han sido asociadas con exacerbación clínica de la porfiria.

No se debe administrar en combinación con dofetilida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol de los microorganismos más comúnmente implicados en otitis media aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (*S. pneumoniae*) e infección no complicada del tracto urinario (*E. coli*) puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.

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

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

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de Septrin.

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 SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Septrin 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Septrin, Septrin no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

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

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

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

En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la posología (Ver sección4.2).

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

Existen algunos datos procedentes de estudios que pueden sugerir que Septrin no debería administrarse a niños menores de 3 meses.

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.

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 cotrimoxazol.

Pacientes de edad avanzada:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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

Septrin 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.

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.

Advertencias de excipientes:

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral contiene 0,27% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0,00216 mg por 1 ml.

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.

Co-trimoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (co-trimoxazol) 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.

Co-trimoxazol potencia la actividad anticoagulante de warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. Sulfametoxazol puede desplazarla de los lugares de unión a albúmina plasmática *in vitro*, por tanto se aconseja un cuidadoso control de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Septrin.

Co-trimoxazol 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 clínico del paciente y los niveles de fenitoína en suero.

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

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

Cuando se administra trimetoprima simultáneamente 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.

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

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

Co-trimoxazol puede incrementar los niveles de metotrexato libres en plasma por disminución de su secreción tubular. Además se puede producir una adición del efecto antifolato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores.

Si se considera que Septrin es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato (ver sección 4.2).

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Trimetoprima y sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida. Trimetoprima es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales (ver sección 5.3). Estudios de casos-control han mostrado que puede haber una asociación entre la exposición a antagonistas de folato y defectos de nacimiento en humanos. Por tanto, co-trimoxazol debe evitarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial de la madre sea mayor que el riesgo potencial del feto, pudiéndose considerar un suplemento con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día) si se emplea co-trimoxazol durante el embarazo.

Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra Septrin 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 co-trimoxazol en la etapa final del embarazo.

Lactancia

Trimetoprima y sulfametoxazol se excretan en la leche materna.
Cuando los niños tienen, o están en riesgo particular de desarrollar hiperbilirrubinemia, son prematuros o tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), debe evitarse la administración de co-trimoxazol en madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Septrin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Debido a que Septrin contiene trimetoprima y una sulfonamida, el tipo y frecuencia de reacciones adversas asociadas a estos compuestos son las esperadas de acuerdo a la experiencia histórica.

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.

Se emplea la siguiente tabla para clasificar los efectos adversos en términos de frecuencia:
Muy frecuentes ≥1/10,
Frecuentes ≥1/100 y<1/10,
Poco frecuentes ≥1/1.000 y <1/100,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raras ≥1/10.000 y <1/1.000,
Muy raras <1/10.000.

Trastornos vasculares
Frequencia no conocida: Shock circulatorio

Se han notificado casos de shock circulatorio, a menudo acompañados de fiebre y que no responden al tratamiento habitual de hipersensibilidad, con sulfametoxazol + trimetoprima, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Infecciones e infestaciones
Frecuentes: Candidiasis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy raras: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD

Trastornos en el sistema inmunológico
Muy raras: Enfermedad del suero, anafilaxis, miocarditis alérgica, angioedema, 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
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 co-trimoxazol como a trimetoprima sola.

Trastornos oculares
Muy raras: Uveítis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raras: Tos, dificultad para respirar, infiltrados pulmonares

Tos, dificultad para respirar e infiltrados pulmonares pueden ser indicadores iniciales de hipersensibilidad respiratoria, que en casos muy raros ha sido mortal.

Trastornos gastrointestinales
Frecuente: Nauseas, diarrea
Poco frecuente: Vómitos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy raras: Glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares
Muy raras: Elevación de transaminasas séricas, elevación de los niveles de bilirrubina, ictericia colestática, necrosis hepática

La ictericia colestática 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)
Muy raras: Fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, erupción fija medicamentosa, eritema multiforme. Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4)

La necrólisis epidérmica tóxica conlleva a una alta mortalidad.

Experiencia post-comercialización:
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de sweet) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
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.

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 co-trimoxazol, en algunas ocasiones después de un intervalo de dosis de algunos días.
Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes con VIH tratados con co-trimoxazol para la profilaxis o tratamiento de la PPC.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

Los síntomas/signos por sobredosificación incluyen náuseas, vómitos, mareo y confusión.
En sobredosis aguda con trimetoprima se ha observado depresión de la médula ósea.

En caso de que el vómito no apareciera, debe ser inducido. Se debe realizar lavado gástrico a pesar de que la absorción a nivel gastrointestinal es normalmente muy rápida y se completa aproximadamente en 2 horas. Este 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.

Ambas sustancias, trimetoprima y sulfametoxazol son dializables por hemodiálisis.
La diálisis peritoneal no es efectiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados, código ATC: J01EE01

Mecanismo de acción

Sulfametoxazol inhibe de forma competitiva la utilización del ácido para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis del dihidrofolato que se produce en la célula bacteriana produciendo bacteriostasis. Trimetoprima inhibe de forma reversible la dihidrofolato reductasa bacteriana (DHFR), una enzima activa en la ruta metabólica del folato, que convierte dihidrofolato en tetrahidrofolato. Dependiendo de las condiciones, el efecto podría ser bactericida. Así, trimetoprima y sulfametoxazol bloquean dos etapas consecutivas en la biosíntesis de purinas y por lo tanto, ácidos nucleicos esenciales para muchas bacterias. Esta acción, produce una potenciación marcada de la actividad in vitro entre los dos agentes.

La afinidad de la trimetoprima para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

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 producirse por diferentes mecanismos. Las mutaciones bacterianas provocan un aumento de la concentración de PABA que desplaza al sulfametoxazol originando una reducción del efecto inhibidor sobre la enzima dihidropteroato sintetasa. Otro mecanismo de resistencia estámediado 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La resistencia a trimetoprima puede producirse por varios mecanismos, clínicamente el mecanismo más importante está mediado por plásmidos. Se produce a través de una mutación que da lugar a la producción de la enzima dihidrofolato reductasa alteradacon una menor afinidad para la trimetoprima comparada con la enzima salvaje.

Trimetoprima se une a la enzima DHFR plasmídicapero menos estrechamente que a la enzima bacteriana. La afinidad de la trimetoprima para la DHFR mamífera es 50.000 veces menor que para la enzima bacteriana correspondiente.

Igual que con otros agentes antimicrobianos, 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 de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para trimetoprima-sulfametoxazol y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, trimetoprima y sulfametoxazol se absorben rápida y casi completamente. La presencia de alimento no parece retrasar la absorción. El nivel máximo en sangre aparece entre una y cuatro horas después de la ingestión y el nivel alcanzado está relacionado con la dosis. Los niveles efectivos permanecen en sangre hasta 24 horas después de una dosis terapéutica. Los niveles en el estado 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.

Distribución

Trimetoprima es una base débil con un pKa de 7,4. Es lipofílica. Los niveles en tejido de trimetoprima son más altos normalmente que los niveles plasmáticos correspondientes, siendo los pulmones y riñones los que muestran 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.

Aproximadamente el 50% de trimetoprima en plasma se une a proteínas.

Sulfametoxazol es un ácido débil con un pKa de 6,0. La concentración de sulfametoxazol activo en líquido amniótico, humor acuoso, bilis, líquido cefalorraquídeo, fluido del oído medio, esputo, líquido sinovial y líquido de tejido (intersticial) es del orden del 20-50% de la concentración plasmática.

Aproximadamente el 66% del sulfametoxazol plasmático se une a proteínas plasmáticas. Los niveles plasmáticos o séricos de sulfametoxazol y trimetoprima pueden determinarse por HPLC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

La semivida de trimetoprima en el hombre está en el intervalo 8,6 a 17 horas en caso de función renal normal. Cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 10 ml/minuto, se incrementa en un factor de 1,5-3. No parece que exista una diferencia significativa entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes.

La vía principal de excreción de trimetoprima es renal y aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en orina en las 24 horas como sustancia inalterada. Se han identificado varios metabolitos en la orina. Las concentraciones urinarias de trimetoprima varían ampliamente.

La semivida de sulfametoxazol en el hombre es aproximadamente 9-11 horas en caso de función renal normal. No hay cambio en la semivida del sulfametoxazol activo cuando la función renal está disminuida aunque se prolonga la semivida del metabolito principal acetilado cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 25 ml/min.

La vía principal de excreción de sulfametoxazol es la renal, entre el 15% y el 30% de la dosis recuperada en orina está en forma activa. En pacientes de edad avanzada hay un aclaramiento renal reducido de sulfametoxazol.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos: Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata), Polivinilpirrolidona K30 (Povidona), Docusato de sodio, Estearato de magnesio.

SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos: Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata), Polivinilpirrolidona K30 (Povidona), Docusato de sodio, Estearato de magnesio.

SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos: Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata), Polivinilpirrolidona K30 (Povidona), Docusato de sodio, Estearato de magnesio.

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral: Sorbitol (70%), Glicerol (E-422), Celulosa dispersable, Carmelosa sódica, Polisorbato 80, Parahidroxibenzoato de metilo (E-218), Benzoato de sodio (E-211), Sacarina sódica, Sabor a plátano (propilenglicol E-1520, Citratos de sodio E-331), Etanol 96º, Sabor a vainilla (alcohol bencílico, colorante caramelo E-150d, propilenglicol E-1520, glicerol E-422, agua) y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos, SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos y SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos: 5 años.
SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral: 3 años.
Después de la primera apertura: 1 mes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos, SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos y SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos: No requieren condiciones especiales de conservación.
SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral: No conservar a temperatura superior a 25ºC.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos: Blister de PVC/Aluminio conteniendo 20 comprimidos y 100 comprimidos.

SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos: Blister de PVC/Aluminio conteniendo 20 comprimidos y 50 comprimidos.

SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos: Blister de PVC/Aluminio conteniendo 20 comprimidos y 100 comprimidos.

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral: Frasco de vidrio topacio con tapón de rosca metálico conteniendo 100 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg suspensión oral se puede diluir con jarabe BP. Aunque puede mostrar alguna sedimentación, la dilución permanece estable durante al menos un mes. Agitar bien antes de usar.
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

TEOFARMA S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene
Pavia – Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos, envases de 20 y 100 comprimidos– Nº reg: 48.670
SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos, envases de 20 y 50 comprimidos– Nº reg: 58.501
SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos, envases de 20 y 100 comprimidos – Nº reg: 48.669
SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oral de 100 ml– Nº reg: 48.671

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

SEPTRIN 80 mg/400 mg comprimidos: 18/10/1969 – Octubre 2009
SEPTRIN FORTE 160 mg/800 mg comprimidos: 12/09/1990 – Octubre 2009
SEPTRIN PEDIÁTRICO 20 mg/100 mg comprimidos: 18/10/1969 – Octubre 2009
SEPTRIN PEDIÁTRICO 8 mg/40 mg/ml suspensión oralde 100 ml: 18/10/1969 – Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2026

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios