

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra trimetoprima-sulfametoxazol 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.

Trimetoprima-sulfametoxazol ha sido administrado a pacientes bajo tratamiento con citotóxicos con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o sangre periférica.

-Reacciones cutáneas:

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 trimetoprima-sulfametoxazol.

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 trimetoprima-sulfametoxazol 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 el SSJ o NET por el uso de trimetoprima-sulfametoxazol, esta asociación no debe ser utilizada 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 trimetoprima-sulfametoxazol.

La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema generalizado febril acompañado de pústulas puede ser un síntoma de una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender el tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol.

-En pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la posología.

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.

-Colitis pseudomembranosa:

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

-Niños menores de 3 meses:

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

-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.

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

Trimetoprima-sulfametoxazol no debe ser utilizado en el tratamiento de la faringitis por estreptococo β-hemolítico del grupo A (*Streptococcus 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.

-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.

Trimetoprima-sulfametoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

-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 trimetoprima-sulfametoxazol pueden desarrollar anemia megaloblástica.

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

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

Trimetoprima-sulfametoxazol 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 trimetoprima-sulfametoxazol.

Trimetoprima-sulfametoxazol 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 trimetoprima-sulfametoxazol 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.

Trimetoprima-sulfametoxazol 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 trimetoprima-sulfametoxazol es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato.

El uso conjunto de rifampicina y trimetoprima-sulfametoxazol 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.

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.

-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. 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, trimetoprima-sulfametoxazol 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 trimetoprima-sulfametoxazol durante el embarazo.

Sulfametoxazol compete 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 trimetoprima-sulfametoxazol 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 trimetoprima-sulfametoxazol en madres lactantes.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

REACCIONES ADVERSAS:

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,

Raras ≥ 1/10.000 y <1/1.000,

Muy raras <1/10.000.

Infecciones

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.

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: Náuseas, diarrea.

Poco frecuente: Vómitos.

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

Trastornos hepato biliares

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)

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 trimetoprima-sulfametoxazol, en algunas ocasiones después de un intervalo de dosis de algunos días.

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital Nacional Alejandro Posadas: Centro de toxicología: 011-4658-7777/011-4654-6648

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694; Centro de toxicología: 011-4962-6666

Hospital General de Agudos J.A. Fernández: 4808-2606/2646/2604/2121; Centro de toxicología: 011-4808-2655

PRESENTACIONES:

COTRIZOL G comprimidos: envases con 20, 50, 80, 500 y 1000 comprimidos siendo los cuatro últimos de uso hospitalario exclusivo.

COTRIZOL G FUERTE comprimidos: envases con 10, 50, 80, 500 y 1000 comprimidos siendo los cuatro últimos de uso hospitalario exclusivo.

COTRIZOL G Suspensión oral: envases con 1, 48 y 96 frascos de 60 ml y 100 ml, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar entre 15 °C y 28 °C, en lugar seco, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA

Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46.232

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

COTRIZOL G comprimidos-COTRIZOL G FUERTE comprimidos:

Elaborado en Planta Quilmes.

COTRIZOL G Suspensión oral:

Elaborado en Planta Córdoba.

Fecha de última revisión: 01/2022

KLONAL

LABORATORIO

COMPROMETIDOS CON TU SALUD

KLONAL S.R.L.

Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV)

Provincia de Bs. As., Argentina. Tel. Fax: +54 11 4251-5954/5955

Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4.034 - Barrio San Carlos,

Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina.

TINTA AZUL NO VA IMPRESA	Color:	Negro	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Resolución:
	Medida:	210x430 mm					
	Formato:	21	Fecha: ../.../....	Fecha: ../.../....	Fecha: ../.../....	Fecha: ../.../....	