

con sulfametoxazol-trimetoprima 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 sospecho- so. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de sulfametoxazol-trimetoprima, 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 sulfametoxazol-trimetoprima.

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). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender el tratamiento con sulfametoxazo-trimetoprima.

-Toxicidad respiratoria

Se han reportado casos muy raros de toxicidad respiratoria severa, algunas veces progresando a un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) durante el tratamiento con sulfametoxazol-trimetoprima . El comienzo de los signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y el deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de SDRA. En estas circunstancias, se debería discontinuar el medicamento con trimetoprima-sulfametoxazol y administrar un tratamiento apropiado.

-Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han reportado casos de LHH muy raramente, en pacientes tratados con sulfametoxazol-trimetoprima. La LHH es un síndrome de activación inmune patológica, con riesgo de vida, caracterizado por signos y síntomas clínicos de una excesiva inflamación sistémica (ej: fiebre, hepatoesple- nomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que desarrollan manifestaciones tempranas de activación inmune patológica deberían ser evaluados inmediatamente. En caso que se establezca el diagnóstico de LHH, se debería discontinuar el medicamento con sulfametoxazol-trimetoprima.

-En pacientes alérgicos:

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

-En pacientes con insuficiencia renal:

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. 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 Cotrizol G cuando los niveles séricos de creatinina estén por encima de 2 mg/100 ml, para evitar un posible daño permanente de la función renal.

Cotrizol G se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de hipopotasemia e hiponatremia. 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 esta. Los factores de riesgo de hipopotasemia son altas dosis de trimetoprima (20 mg/kg/día), insuficiencia renal (creatinina sérica mayor o igual a 1,2 mg/dl), hipoaldosteronismo, edad avanzada, potasio de la dieta, y otros fármacos que puedan alterar la excreción de potasio. La hipopotasemia suele revertir al interrumpir el tratamiento con trimetoprima.

Se debe mantener la producción de orina adecuada durante todo el tratamiento para evitar la formación de cristaliuria. Los pacientes con hipoalbu- minemia presentan un riesgo superior de cristaliuria.

-Colitis pseudomembranosa:

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

-Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada puede existir mas 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.

-Posibles alteraciones hematológicas:

En el curso de tratamientos prolongados con Cotrizol G es recomendable controlar regularmente la fórmula sanguínea. Si existiera una reducción significativa de los elementos formes de la sangre,debe discontinuarse la administración de Cotrizol G. Salvo en circunstancias excepcionales, no se prescribirá Cotrizol G a los pacientes afectados de graves trastornos hematológicos. Se han informado casos de pancitopenia en pacientes que recibieron la combinación de trimetoprima y metotrexato (véase interacciones).

Debido a la posibilidad de hemólisis, Cotrizol G no debe ser administrado a pacientes con deficiencia de G6PD, salvo en caso de absoluta necesidad y sólo en dosis mínimas.

En pacientes de edad avanzada, o en aquéllos con deficiencia previa de ácido fólico o insuficiencia renal, pueden producirse cambios hematológi- cos que indiquen deficiencia de ácido fólico. Esta situación es reversible por el tratamiento con ácido folínico.

En pacientes con déficit de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G69D), puede producirse hemólisis.

Embarazo y lactancia:

Cotrizol G está contraindicado en el embarazo.

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 quernicterus en el recién nacido.

Por lo tanto, Cotrizol G 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.

Cotrizol G también está contraindicado en el período de lactancia, ya que las sulfonamidas se excretan en la leche materna.

Interacciones medicamentosas:

Cotrizol G puede aumentar las concentraciones y potenciar el efecto de antivirales (zidovudina, zalcitabina, lamivudina y amantadina), inmunosu- presores (tacrolimus), anticoagulantes orales (warfarina), antiarrítmicos (procaïnamida y digoxina), antiepilépticos (fenitoína), antibióticos (rifampici- na y dapsona) y metotrexato.

En algunos casos, el tratamiento concomitante de Cotrizol G y zidovudina puede aumentar el riesgo de reacciones hematológicas asociadas a Cotrizol G, por lo que se debe considerar la monitorización de los parámetros hematológicos.

Se ha descrito una elevada incidencia de trombocitopenia con púrpura en ancianos tratados concomitantemente con algunos diuréticos (sobre todo tiazidas).

El tratamiento concomitante con Cotrizol G puede originar un aumento de la concentración sanguínea de digoxina, particularmente en los ancianos; por ello, deben controlarse los niveles séricos de digoxina.

Se ha observado que Cotrizol G puede potenciar significativamente el efecto hipotrombótico del anticoagulante warfarina. Esta interacción debe tenerse en cuenta cuando se prescriba Cotrizol G a pacientes en tratamiento anticoagulante. En tales casos, debe determinarse de nuevo el tiempo

de coagulación. Cotrizol G puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína. En las dosis clínicas habituales, ésta ha prolongado la vida media de la fenitoína en un 39% y reducido su clearance metabólico en un 27%. Por ello, cuando se administren simultáneamente ambos preparados, debe prestarse atención a la posibilidad de un efecto tóxico de la fenitoína. Se ha apreciado un deterioro reversible de la función renal, reconocible por un aumento del nivel de creatinina sérica, en pacientes medicados con sulfametoxazol-trimetoprima y ciclosporina después de un trasplante de riñón. Esta interacción se debe probablemente a la trimetoprima (se ha observado una disminución reversible del clearance de la creatinina en pacientes con la función renal normal. La causa reside probablemente en la inhibición reversible de la secreción tubular de la creatinina).

La eficacia de los antidepresivos tricíclicos puede disminuir cuando se administran con Cotrizol G.

Las sulfamidas, el sulfametoxazol inclusive, pueden desplazar al metotrexato de los sitios de fijación a las proteínas plasmáticas y alterar el transporte renal, lo que se traduce en una mayor concentración de metotrexato libre y un incremento de su acción.

Se han informado casos de pancitopenia en pacientes que recibieron la combinación de trimetoprima y metotrexato (véase **"PRECAUCIONES"**). La trimetoprima tiene poca afinidad por la reductasa dehidrofolato humana, pero puede incrementar la toxicidad del metotrexato, especialmente en presencia de otros factores de riesgo, tales como la edad avanzada, la hipoalbuminemia, la disfunción renal, la disminución de las reservas de la médula ósea. Estas reacciones adversas pueden manifestarse particularmente con metotrexato en dosis elevadas. Se aconseja tratar a estos pacientes con ácido fólico o folinato cálcico para contrarrestar los efectos de la hematopoyesis.

De algunos informes se desprende que las personas que toman pirimetamina como profilaxis antipalúdica en una dosis semanal superior a 25 mg, pueden experimentar anemia megaloblástica si reciben a la vez Cotrizol G.

Como otros medicamentos que contienen sulfamidas, Cotrizol G potencia el efecto de los antidiabéticos orales. Se debe considerar también las posibles interacciones de Cotrizol G con diuréticos (se incrementa el riesgo de hiperpotasemia), inhibidores de la enzima convertidora de angioten- sina, aminobenzoato de potasio y anestésicos locales.

La concentración sanguínea de sulfametoxazol puede elevarse en los pacientes tratados concomitantemente con indometacina.

En la literatura médica se ha descrito un único caso de delirio tóxico después la toma simultánea de sulfametoxazol-trimetoprima y amantadina.

Influencia sobre los métodos de diagnóstico:

Cotrizol G, específicamente el componente trimetoprima, puede interferir con los exámenes de metotrexato sérico que utilizan la técnica de la ligadura proteica competitiva cuando se emplea la dehidrofolato reductasa bacteriana como ligadura proteica. En cambio, no se observa interferen- cia si el metotrexato se mide mediante radioinmunoensayo.

La presencia de trimetoprima y sulfametoxazol puede también interferir en la evaluación de la prueba de Jaffé (picrato alcalino) para creatinina, provocando un aumento de aproximadamente 10% sobre los valores normales.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

REACCIONES ADVERSAS:

En las dosis recomendadas, Cotrizol G es generalmente bien tolerado, las reacciones adversas mas frecuentes consisten en exantemas y molestias gastrointestinales. También, puede haber reacciones adversas como erupción cutánea, pirexia, niveles elevados de transaminasas, nefritis tubulointersticial, cristaliuria, prurito, hepatitis, hiponatremia, hiperpotasemia y e hipoglucemia. La tolerabilidad mejora al disminuir la dosificación.

Trastornos generales:

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad. Como con todo fármaco, en los pacientes hipersensibles a los componentes del mismo pueden darse reacciones alérgicas, por ejemplo fiebre, edema angioneurótico, reacciones anafilactoides y enfermedad del suero. En casos raros se han descrito infiltrados pulmonares como en la alveolitis eosinofílica o alérgica. Los síntomas pueden consistir en tos o disnea. Si se presentan tales síntomas o inesperadamente empeoran, se debe reevaluar el estado del paciente y considerar la suspensión del tratamiento.

Ocasionalmente se han descrito poliarteritis nodosa y miocarditis alérgica. Se han comunicado también infecciones fúngicas, tales como candidia- sis. Se han informado los siguientes efectos colaterales (en orden de frecuencia):

Trastornos cutáneos:

Suelen ser leves y rápidamente reversibles después de suspender el tratamiento. Como muchos otros fármacos que contienen sulfamidas, en raras ocasiones se ha asociado Cotrizol G con fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y púrpura de Schonlein- Henoch.

También puede haber dermatitis exfoliativa, erupción, prurito, púrpura, dermatosis neutrófila aguda febril (síndrome de Sweet), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas (con o sin vómitos), estomatitis, diarrea, ocasionalmente hepatitis, ictericia obstructiva, glositis y casos aislados de enterocolitis pseudomembranosa. Se han descrito algunos casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con Cotrizol G; varios de estos pacientes tenían graves enfermedades, incluido SIDA.

El tratamiento con Cotrizol G 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*. Esta enfermedad puede originar una mortalidad y morbilidad significativas, y puede ser en algunos casos resistente a antibióticos.

Trastornos hepáticos:

Necrosis hepática, raros casos de hepatitis, colestasis, bilirrubina y transaminasas elevadas y casos aislados de síndrome de ocultamiento del conducto biliar.

Trastornos hematológicos:

La mayoría de las alteraciones hematológicas descritas han sido leves, asintomáticas y reversibles después de la suspensión del tratamiento. Las más frecuentes observadas han consistido en leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia. En muy raras ocasiones pueden presentarse agranulocitosis, anemia (megaloblástica, hemolítica o aplásica), metahemoglobinemia, neutropenia, leucopenia, pancitopenia o púrpura.

Trastornos urinarios:

Ocasionalmente se han observado disfunción renal, nefritis intersticial, aumento del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina sérica y cristaliuria. Puede haber nefritis tubulointersticial. Las sulfamidas, incluido Cotrizol G, pueden incrementar la diuresis, sobre todo en pacientes con edema de origen cardíaco.

Trastornos neurológicos:

Neuropatía (incluyendo neuritis periférica y parestesias), alucinaciones, uveítis. Se han comunicado casos raros de meningitis aséptica o síntomas de tipo meningítico, ataxias, convulsiones, vértigo y tinnitus.

Trastornos musculoesqueléticos:

Se han descrito en raras ocasiones, artralgia y mialgia y casos aislados de rabdomiólisis.

Trastornos metabólicos:

La trimetoprima en dosis elevadas, como las utilizadas en pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii*, induce un aumento progresivo, pero reversible, de la concentración sérica de potasio en un número considerable de pacientes. Incluso en las dosis recomendadas puede producirse hipercaliemia si la trimetoprima se administra a pacientes con trastornos subyacentes del metabolismo del potasio, insuficiencia renal o en tratamiento con otros fármacos que inducen hipercaliemia. En estos pacientes debe vigilarse estrechamente la concentración sérica de potasio.

Se han comunicado casos de hiponatremia. Se han descrito algunos casos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos tratados con sulfametoxa- zol-trimetoprima, generalmente al cabo de algunos días de terapia. Este riesgo es mayor cuando existe insuficiencia renal, una hepatopatía o desnutrición, así como cuando las dosis de sulfametoxazol-trimetoprima son altas.

Reacciones en pacientes con SIDA:

En comparación con el uso de Cotrizol G en pacientes sin SIDA su administración a pacientes con esta afección tratados por neumonía por *Pneumocystis carinii* se ha asociado con una incidencia mayor de efectos secundarios, sobre todo exantemas, fiebre, leucopenia y cifras elevadas de transaminasas.

Reacciones locales:

La perfusión intravenosa de Cotrizol G ocasionalmente ha dado origen a efectos colaterales locales en forma de dolor venoso de leve a moderado y flebitis.

Poblaciones especiales:

Pacientes con deficiencia de la 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 numero 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.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los síntomas de una sobredosificación aguda pueden incluir anorexia, cólicos, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, vértigo, mareos, somnolencia e inconciencia, alteraciones mentales y visuales. En casos severos puede presentarse cristaliuria, hematuria y anuria. La sobredosificación crónica puede originar depresión de la médula ósea que se manifiesta como trombocitopenia o leucopenia y otras discrasias sanguíneas debidas a deficiencia de ácido fólico.

Según los síntomas, deben tenerse en cuenta las siguientes medidas terapéuticas: Promoción de la excreción renal por medio de diuresis forzada (la alcalinización de la orina aumenta la eliminación de sulfametoxazol), hemodíálisis (la diálisis peritoneal no es efectiva), monitoreo de la fórmula hemática y electrolitos. Si se presentara una discrasia sanguínea o ictericia, debe establecerse la terapia específica para estas complicaciones.

No existe un antídoto para la sobredosis con sulfonamidas. Puede administrarse 3-6 mg de folinato cálcico por vía intramuscular durante 5-7 días para contrarrestar los efectos de la trimetoprima sobre la hematopoyesis.

El uso de Cotrizol G a altas dosis y durante tiempo prolongado 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: 0800-444-8694 (011) 4962-6666

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1, 5 y 100 ampollas de 5 ml, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a una temperatura entre 8°C y 30°C, al abrigo de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.	
Especialidad Medicinal aprobada por el ministerio de Salud.	
Certificado N.º: 46.232	
Director Técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico	
Elaborado en: Planta Quilmes.	
Fecha de última revisión: 05/2022	

	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		Resolución:
Medida:	210x430 mm							
Formato:	21							