

Bactrim susp. PY-BO-UY
Prospecto.

Bactrim®
Bactrim Forte®
Sulfametoxazol + Trimetoprima



Fórmulas

BACTRIM comprimidos:

Cada comprimido contiene 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima.

Excipientes: Povidona, glicolato de sodio de almidón de papa, estearato de magnesio, dioctilsulfosuccinato de sodio

BACTRIM FORTE comprimidos:

Cada comprimido contiene 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima. Excipientes: Povidona, glicolato de sodio de almidón de papa, estearato de magnesio, dioctilsulfosuccinato de sodio

BACTRIM Suspensión:

Cada 5 ml de Suspensión (1 medida) contiene 200 mg de sulfametoxazol y 40 mg de trimetoprima.

Excipiente: Metilparabeno, propilparabeno, solución de sorbitol, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, esencia de banana, esencia de vainilla, polisorbato 80, agua purificada.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene metil y propilparabeno.

Este medicamento contiene 4.5 g de solución de sorbitol como excipiente por 5 ml. Puede causar molestias de estómago y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Acción Terapéutica

Quimioterápico bactericida de amplio espectro.

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

Indicaciones

Bactrim está indicado en adultos, adolescentes, lactantes y niños (a partir de las 6 semanas) para el tratamiento de las siguientes infecciones:

• Tratamiento y prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)

• Profilaxis primaria de la Toxoplasmosis.

• Nocardiosis.

• Melioidosis.

• Para las siguientes infecciones Bactrim 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).

• Brucellosis.

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

Acción farmacológica

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 el 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 las 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

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 está mediado por plásmidos que origina la producción de la enzima dihidropteroato sintetasa. 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 alterada con una menor afinidad para la trimetoprima comparada con la enzima salvaje.

Trimetoprima une a la enzima DHFR plasmática pero 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.

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

Puntos de corte

Puntos de corte de acuerdo al EUCAST (2012) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Enterobacteriás: ≤ 2 R>4
Stenotrophomonas, maltophilia: ≤ 4 R>4

Acinetobacter: ≤ 2 R>4

Staphylococcus: ≤ 2 R>4

Enterococcus: ≤ 0.032 R>1

Streptococcus grupo 4: ≤ 1 R>2

Streptococcus pneumoniae: ≤ 1 R>1

Haemophilus/influenzae: ≤ 0.5 R>1

Moraxellacatarrhalis: ≤ 0.5 R>1

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: ≤ 2 R>4*

S = susceptible, R = resistencia *Puntos de corte CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ya que para estos organismos los puntos de corte EUCAST no están actualmente disponibles.

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

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

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

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

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

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

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

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

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

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

Pseudomonas/aeruginosa otros bacilos gram negativos no fermentadores: sulfametoxazol en una relación 1:19. Los puntos de corte se expresan como concentración de trimetoprima.

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

Moraxellacatarrhalis: sulfametoxazol en una relación 1:19.

Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfonamidas, trimetoprima, co-trimoxazol o a alguno de los excipientes. 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 interacciones medicamentosas).

Advertencias y Precauciones

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 disrasias sanguíneas e hipersensibilidad del aparato respiratorio. Bactrim 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 epidémica tóxica (NET) asociadas al uso de Bactrim. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El período 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 Bactrim 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 asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Bactrim, Bactrim 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 Bactrim. La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema generalizado febril acompañado de pústulas puede ser un síntoma de una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEG). En caso de diagnóstico de PEG, se debe suspender el tratamiento con Bactrim. Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Bactrim durante períodos prolongados, o cuando se administra a pacientes con déficit de folato o a pacientes de edad avanzada debido a que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la ausencia de folato disponible. Estos cambios pueden revertir mediante la administración de ácido fólico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana. En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la dosología. Debe mantenerse una diuresis adecuada en todo momento. Es rara la aparición de cristaluria en vivo, aunque se han encontrado cristales de sulfonamida en la orina de pacientes tratados. El riesgo se puede incrementar en pacientes con hipalbuminemia. 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 Bactrim 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 Bactrim no debería administrarse a niños menores de 3 meses.

Toxicidad respiratoria

Durante el tratamiento con co-trimoxazol, 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 co-trimoxazol y administrar el tratamiento adecuado.

Linfocitosis hemofagocítica

Se han notificado en muy raras ocasiones casos de linfocitosis hemofagocítica en pacientes tratados con co-trimoxazol. La linfocitosis hemofagocítica es síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej. fiebre, hepatosplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferrina 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 linfocitosis hemofagocítica, se debe suspender el tratamiento con co-trimoxazol.

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. Bactrim 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 feniletonúricos 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 hipertotasemia 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 radioinmuunoensayo. 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 claramiento estimado de creatinina.

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

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, 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 Bactrim a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hipobilirrubinemia 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 hipobilirrubinemia, 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 hipobilirrubinemia, son prematuros o tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), debe evitarse la administración de co-trimoxazol en madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacciones medicamentosas

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.

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 desplazar los lugares de unión a albúmina plasmática *in vitro*, por tanto, se aconseja un cuidadoso control de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Bactrim.

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 han 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 cicloporfina 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 hipertonatremia.

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 Bactrim 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 Bactrim 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.

Reacciones adversas

Debido a que Bactrim 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000 a < 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000 a < 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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, metahemoglobina, eosinofilia, púrpura, hemólisis en ciertos pacientes susceptibles deficientes en G-6-PD

Trastornos en el sistema inmunológico

Muy raras: Enfermedad del suero, anafilaxia, miocarditis alérgica, angioedema, fiebre farmacológica, vasculitis alérgica semejante a purpura de Schoenlein-Henoch, periarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperpotasemia

Muy raras: Hipoglicemia, hiponatremia, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Depresión, alucinaciones

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

Frecuentes: Náuseas, diarrea

Poco frecuentes: 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 epidémica tóxica (NET)

La necrólisis epidémica tóxica conlleva a una alta mortalidad.

Experiencia post-comercialización:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dermatosis neurofílica febril aguda (síndrome de sweet), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEG).

Trastornos musculosqueléticos 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 jirovecii* (*P. carinii*) (conocida por las siglas PPC)

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

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 folato calcico (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 rabdomiolisis en pacientes con VIH tratados con co-trimoxazol 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 aparezca, 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