



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-35674193-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-35674193-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COTRIZOL G / TRIMETOPRIMA - SULFAMETOXAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV / TRIMETOPRIMA 80 mg / 5 ml - SULFAMETOXAZOL 400 mg / 5 ml; aprobada por Certificado N° 46232.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma KLONAL SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

COTRIZOL G / TRIMETOPRIMA - SULFAMETOXAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV / TRIMETOPRIMA 80 mg / 5 ml - SULFAMETOXAZOL 400 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-41467527-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-41467357-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-41467153-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-41466912-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46232, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-35674193-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.27 17:38:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROYECTO RÓTULO SECUNDARIO

COTRIZOL G SULFAMETOXAZOL - TRIMETOPRIMA

Solución inyectable para perfusión I.V

Administración parenteral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada ampolla de 5 ml contiene: trimetoprima 80,00 mg, sulfametoxazol 400,00 mg, propilenglicol 2,590 g, hidróxido de sodio en escamas 63,00 mg, alcohol etílico 96° 402,55 mg (8,05% p/v), dietanolamina 16,30 mg, alcohol bencílico 76,95 mg, metabisulfito de sodio 5 mg, agua para inyectables c.s.

Lote:

Vencimiento:

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

Contenido: 1 frasco ampolla de 5 ml. *

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 autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N.º 46.232

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Elaborado en planta Quilmes.

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.

*Otras presentaciones: 5 y 100 ampollas de 5 ml, siendo esta última presentación de uso hospitalario exclusivo.



IANNELLO Leonardo Pablo
CUIL 20245542705



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-35674193 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.28 09:04:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.28 09:04:21 -03:00

PROYECTO RÓTULO PRIMARIO

COTRIZOL G

SULFAMETOXAZOL 400 mg - TRIMETOPRIMA 80 mg

Solución inyectable para perfusión I.V.

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:

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

Certificado N.º 46.232

KLONAL S.R.L



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-35674193 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.28 09:04:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.28 09:04:06 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

COTRIZOL G
SULFAMETOXAZOL TRIMETOPRIMA
Solución inyectable para perfusión I.V.
Administración parenteral
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ampolla de 5 ml contiene: trimetoprima 80,00 mg, sulfametoxazol 400,00 mg, propilenglicol 2,590 g, hidróxido de sodio en escamas 63,00 mg, alcohol etílico 96° 402,55 mg (8,05% p/v), dietanolamina 16,30 mg, alcohol bencílico 76,95 mg, metabisulfito de sodio 5 mg, agua para inyectables c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Quimioterápico antibacteriano y antiprotozoario de doble acción.

INDICACIONES:

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento microbiano antes de prescribir sulfametoxazol trimetoprima.

El análisis de sensibilidad mas pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales, nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina”.

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales Sociedades Científicas reconocidas.

Neumonía por *Pneumocystis carinii*:

Cotrizol G ampollas está indicado en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en niños mayores de 12 años y-adultos.

Nocardiosis producida por *Nocardia spp.*:

Cotrizol G ampollas esta indicado en el tratamiento de la nocardiosis, producida por *Nocardia spp.*

Shigellosis:

Cotrizol G ampollas, en infusión I.V., está indicado en el tratamiento de enteritis causada por cepas susceptibles de *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* en niños mayores de 12 años y adultos.

Infecciones del tracto urinario:

Cotrizol G ampollas está indicado en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario severas o complicadas debido a cepas sensibles de *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*; *Morganella morganii* y especies de *Proteus*; también está indicado cuando la administración de Cotrizol G por vía oral no es posible y cuando el organismo no es sensible a la administración de un único agente antibacteriano efectivo en el tratamiento de la infección urinaria. A pesar de que los cultivos apropiados y los análisis de sensibilidad deben ser realizados, la terapia debe iniciarse mientras se esperan los resultados de estos estudios.

Otras:

Cotrizol G ampollas también puede ser útil en el tratamiento de la toxoplasmosis, listeriosis e infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticiclina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES:

Clasificación terapéutica ATC: J01EE01

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción:

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

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

El efecto antibacteriano de Cotrizol G in vitro cubre un amplio espectro de organismos patógenos gram positivos y gram negativos, aunque la sensibilidad puede depender del área geográfica. A menudo, es efectivo contra organismos que son resistentes a uno de sus dos componentes.

•Organismos generalmente sensibles (CIM <80 mg/l):

Cocos: *Branhamella catarrhalis*.

•Organismos gram negativos: *Haemophilus influenzae* (β -lactamasa positivo, β -lactamasa negativo), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, otras *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, otras *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia enterocolitica*, otras *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.

•Organismos gram negativos misceláneos: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Bukholdeira (Pseudomonas) pseudomallei*.

Según las experiencias clínicas los siguientes organismos deben también ser considerados sensibles: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*.

•Organismos parcialmente sensibles (CIM = 80-160 mg/l):* Cocos: *Staphylococcus aureus* (meticilino-sensible y meticilino-resistente); *Staphylococcus spp.* (coagulasa negativo), *Streptococcus pneumoniae* (penicilino-sensible y penicilino-resistente).

•Organismos gram negativos: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, otras *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (antes *Xanthomonas maltophilia*).

- Organismos gram negativos misceláneos: *Acinetobacter / lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (antes *A. baumannii*), *Aeromonas hydrofila*.
- Organismos resistentes: (CIM >160 mg/l): * *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*.
- * sulfametoxazol equivalentes

Cuando se prescribe Cotrizol G sobre una base empírica debe conocerse la prevalencia local de la resistencia a Cotrizol G entre las bacterias que puedan intervenir en la infección tratada. En el caso de infecciones causadas por patógenos parcialmente sensibles se recomienda una prueba de sensibilidad para excluir cualquier resistencia.

La sensibilidad de Cotrizol G puede ser determinada por medio de métodos estandarizados tales como la prueba de disco o la prueba de dilución recomendadas por la Comisión Nacional para Patrones de Laboratorios Clínicos (NCCLS). Esta Comisión aconseja los siguientes criterios de susceptibilidad:

INTERPRETACIÓN	PRUEBA DE DISCO* DIÁMETRO DE LA ZONA DE INHIBICIÓN (mm)	PRUEBA DE DILUCIÓN** CIM (ug/ml) trimetoprima sulfametoxazol
SENSIBLE	≥ 16	≤ 2 a ≤ 38
PARCIALMENTE SENSIBLE	11-15	4 - 76
RESISTENTE	≤ 10	≥ 8 a ≥ 152

* Disco: 1,25 µg de trimetoprima y 23,75 µg de sulfametoxazol

**trimetoprima y sulfametoxazol en la proporción de 1 a 19

FARMACOCINÉTICA:

Distribución

El volumen de distribución de trimetoprima es de alrededor de 130 litros y el de sulfametoxazol de aproximadamente 20 litros; 45% de trimetoprima y 66% de sulfametoxazol se unen a las proteínas plasmáticas. Se ha descrito una mayor penetración de trimetoprima que de sulfametoxazol en tejido prostático no inflamado, semen, flujo vaginal, saliva, tejido pulmonar normal e inflamado y bilis, mientras que la penetración de ambos principios activos es similar en el líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso.

Grandes cantidades de trimetoprima y cifras menores de sulfametoxazol pasan del torrente sanguíneo al líquido intersticial y a otros líquidos extravasculares del organismo. Sin embargo, con la combinación actual en Cotrizol G las concentraciones de trimetoprima y sulfametoxazol son más elevadas que las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los organismos patógenos.

En los seres humanos, trimetoprima y sulfametoxazol fueron detectados en la placenta fetal, sangre del cordón umbilical, líquido amniótico y tejidos fetales (hígado, pulmón) lo que indica la transferencia por la placenta de ambas drogas. En general, las concentraciones fetales de trimetoprima son similares y las de sulfametoxazol son menores que las maternas.

Ambos agentes son excretados en la leche materna cuyas concentraciones son similares (trimetoprima) o menores (sulfametoxazol) que las del plasma materno.

Metabolismo

Aproximadamente 50-70% de la dosis de trimetoprima y 10-30% de la dosis de sulfametoxazol son excretados en forma intacta en la orina. Los principales metabolitos de trimetoprima son 1 y 3 óxidos y 3' y 4' derivados hidroxilo; algunos metabolitos son microbiológicamente activos. El sulfametoxazol es metabolizado en el hígado, predominantemente por N₄-acetilación y en menor escala por conjugación glucurónica.

Eliminación:

Las vidas medias de eliminación de los componentes son muy similares (promedio de 10 horas para trimetoprima y de 11 horas para sulfametoxazol). Ambas sustancias, así como también sus metabolitos, son eliminados casi completamente por los riñones, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular, dando concentraciones en orina de ambas sustancias activas considerablemente más elevadas que las halladas en sangre. Una pequeña parte de cada sustancia es eliminada por las heces.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

En los ancianos con función renal normal no varía significativamente la vida media de eliminación de la trimetoprima ni del sulfametoxazol. En los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: 15-30 ml/minuto) se incrementa la vida media de eliminación de ambas sustancias, circunstancia que requiere ajustar las dosis. Trimetoprima y sulfametoxazol pueden ser eliminadas parcialmente de la sangre por hemólisis, pero no totalmente.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La administración parenteral de Cotrizol G está indicada en los casos en que es imposible la administración oral, especialmente en infecciones pre y postoperatorias a organismos sensibles, tales como tifoidea y paratifoidea.

Perfusión intravenosa:

Las ampollas de Cotrizol G no deben ser inyectadas directamente en la vena ni en la tubuladura de los frascos. Si la administración oral es imposible o no está indicada, la ampolla para infusión intravenosa sólo puede ser utilizada después de diluirse en las soluciones destinadas a tal fin.

Cada ml de esta solución contiene 4 mg de trimetoprima y 80 mg de sulfametoxazol.

POBLACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	DOSIS COTRIZOL G	INTERVALO ENTRE DOSIS	VOLUMEN (ml)
Adultos y niños mayores de 12 años con infecciones leves a moderadas.	160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol	2 ampollas	12 hs	10 ml
Adultos y niños mayores de 12 años con infecciones graves.	320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol	4 ampollas	6 – 12 hs	20 ml

Método de administración:

Cotrizol G debe ser diluido antes de su empleo. Las siguientes soluciones pueden ser utilizadas para dilución: glucosa al 5% ó 10%, Macrodex®, * solución de Ringer (USP XVIII), cloruro de sodio (al 0,9%), + glucosa al 2,5%.

Para preparar la solución debe tenerse en cuenta el siguiente esquema basado en la proporción de 1 ml de producto en aproximadamente 25-30 ml de suero:

1 ampolla del producto.....(5 ml) en 125 ml de suero.

2 ampollas del producto(10 ml) en 250 ml de suero.

3 ampollas del producto(15 ml) en 500 ml de suero.

Las soluciones de Cotrizol G deben prepararse inmediatamente antes de su empleo. Luego del agregado de Cotrizol G se agitará el frasco para obtener una solución uniforme. Si se observa turbidez o cristalización antes o durante la perfusión i.v., debe ser reemplazada por otra solución recién preparada. Los sueros que contengan Cotrizol G deben ser utilizados dentro de las 6 horas de su preparación.

Proporción de dilución para pacientes con restricción de líquidos:

En aquellas instancias en las que es deseable la restricción de líquidos, cada 5 ml de Cotrizol G pueden ser agregados a 75 ml de dextrosa 5%, cloruro de sodio 0,9% o a la solución de Ringer. Las soluciones deben ser preparadas inmediatamente antes de su empleo y administradas dentro de las 2 horas a temperatura ambiente y con luz diurna difusa.

Para obtener niveles efectivos en sangre la duración de la perfusión, que dependerá de la cantidad de líquido, no debe exceder de 1 hora y media. La duración normal es de 30-60 minutos.

INSTRUCCIONES PARA DOSIFICACIONES ESPECIALES:

Neumonía por *Pneumocystis carinii*:

En niños mayores de 12 años y adultos, la dosis recomendada por vía intravenosa es de 15 – 20 mg de trimetoprima/kg/día y de 75 – 100 mg de sulfametoxazol/kg/día. La dosis diaria se debe dividir en 3-4 dosis iguales y el tratamiento se debe prolongar durante un periodo mínimo de 2 semanas, siendo el periodo recomendado de 21 días.

Pacientes con nocardiosis:

La dosis recomendada en adultos con nocardiosis es de 15 mg/kg/día de trimetoprima y de 75 mg/kg/día de sulfametoxazol, en 2 – 4 dosis, durante 3-4 semanas. Después, reducir la dosis a 10 mg/kg/día de trimetoprima y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol en 2 – 4 dosis durante 3-6 meses. En caso de infección del SNC, infección diseminada o existencia de inmunosupresión, el tratamiento se prolongará hasta completar al menos 12 meses.

Pacientes con toxoplasmosis:

En adultos, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día de trimetoprima y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol en dos dosis durante 30 días.

Pacientes con listeriosis:

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

En niños mayores de 12 años, la dosis recomendada es de 10 – 12 mg/kg/día de trimetoprima y 50 – 60 mg/kg/día de sulfametoxazol divididas en cuatro dosis durante un periodo de 14 – 21 días.

Pacientes con insuficiencia renal:

CLEARENCE DE CREATININA	POSOLOGÍA RECOMENDADA
>30 ml/min	POSOLOGÍA ESTÁNDAR
15-30 ml/min	MITAD DE LA POSOLOGÍA ESTÁNDAR
<15 ml/min	NO SE ACONSEJA EL USO DE COTRIZOL G

Pacientes ancianos:

A los ancianos con función renal normal se les debe administrar la dosis habitual para los adultos.

CONTRAINDICACIONES:

Cotrizol G esta contraindicado en las siguientes situaciones

- Pacientes con lesión importante del parénquima hepático, así como en los que sufran insuficiencia renal grave cuando no puedan realizarse controles de la concentración plasmática.
- No debe usarse en caso de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes.,
- Cotrizol G no debe prescribirse a los niños durante la primeras 6 semanas de vida.
- Pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato documentada.
- Pacientes con sospecha o diagnostico confirmado porfiria aguda. Tanto la trimetoprima como las sulfonamidas (aunque no específicamente sulfametoxazol) se han asociado con una exacerbación clínica de la porfiria.
- Basado en la presencia de alcohol etílico como excipiente no debe ser administrado en niños.
- Mujeres embarazadas y en período de lactancia.

ADVERTENCIAS:

Cotrizol G sólo debe ser administrado por vía I.V. en la forma de las soluciones para perfusión descrita anteriormente y no debe ser inyectado sin diluir por vía I.V. o directamente en el tubo de perfusión. La solución para perfusión preparada de Cotrizol G no debe ser mezclada con otros medicamentos o soluciones. Las ampollas abiertas deben ser utilizadas por completo inmediatamente.

No debe agregarse ningún producto a las infusiones de Cotrizol G, sobre todo ninguno que baje el PH por debajo de 8, puesto que podrían precipitar. Para diluir la solución inyectable de Cotrizol G

no deben utilizarse levulosa al 5%, solución de Hartmann ni solución de bicarbonato sódico al 1,4%. No debe utilizarse este medicamento después de la fecha de vencimiento del envase. No debe administrarse Cotrizol G a pacientes bajo tratamiento con disulfiram. Este producto contiene alcohol bencílico. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Puede acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo (sensación repentina de ahogo) porque contiene metabisulfito de sodio.

PRECAUCIONES:

- Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.
- No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.
- Cumpla con el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma, el tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.
- No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que les hayan sobrado a otros.
- Lávese frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Mantenga su calendario de vacunación al día.
- Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

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

Se debe interrumpir el tratamiento si aparecen alteraciones hematológicas graves.

-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 pustolosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender el tratamiento con Trimetoprima-Sulfametoxazol.

-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 Trimetoprima-Sulfametoxazol . 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.

-Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han reportado casos de LHH muy raramente, en pacientes tratados con Trimetoprima-Sulfametoxazol . 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, hepatoesplenomegalia, 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 Trimetoprima-Sulfametoxazol.

-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 hiperpotasemia 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 hiperpotasemia son altas dosis de trimetoprima (20 mg/kg/día), insuficiencia renal (creatinina sérica mayor o igual a 1,2 mg/dl), hipoadosteronismo, edad avanzada, potasio de la dieta, y otros fármacos que puedan alterar la excreción de potasio. La hiperpotasemia suele revertir al interrumpir el tratamiento con trimetoprima.

Se debe mantener la producción de orina adecuada durante todo el tratamiento para evitar la formación de cristaliuria. Los pacientes con hipoalbuminemia 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 hematológicos que indiquen deficiencia de ácido fólico. Esta situación es reversible por el tratamiento con ácido folínico.

En pacientes con déficit de la glucosa 6fosfato deshidrogenasa (G6PD), 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 quernícterus 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), inmunosupresores (tacrolimus), anticoagulantes orales (warfarina), antiarrítmicos (procainamida y digoxina), antiepilépticos (fenitoína), antibióticos (rifampicina 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 angiotensina, 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 interferencia 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 Trimetoprima-Sulfametoxazol 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 tubulointerstitial, cristaluria, 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 nudosa y miocarditis alérgica. Se han comunicado también infecciones fúngicas, tales como candidiasis. 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 cristaluria. Puede haber nefritis

tubulointerstitial. 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 trimetoprima-sulfametoxazol, 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 trimetoprima-sulfametoxazol 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 número de plaquetas (con o sin púrpura). En pacientes de edad avanzada tratados de forma concomitante con determinados diuréticos, principalmente tiazidas, se ha descrito un aumento de la incidencia de trombocitopenia con o sin púrpura.

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 cristaluria, 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), hemodiálisis (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.

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.

Fecha de última revisión: / /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-35674193 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.28 09:03:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.28 09:03:51 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le receto este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

COTRIZOL G

SULFAMETOXAZOL TRIMETOPRIMA

Solución inyectable para perfusión I.V.

Administración parenteral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido del prospecto:

- 1. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?**
- 2. ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?**
- 3. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR COTRIZOL G Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**
- 4. ¿CÓMO DEBO ADMINISTRAR COTRIZOL G?**
- 5. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER COTRIZOL G?**
- 6. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR COTRIZOL G?**
- 7. INFORMACIÓN ADICIONAL.**
- 8. LEYENDAS FINALES.**

1. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?

Cotrizol G sólo debe ser administrado por vía I.V. en la forma de las soluciones para perfusión descripta anteriormente y no debe ser inyectado sin diluir por vía I.V. o directamente en el tubo de perfusión. La solución para perfusión preparada de Cotrizol G no debe ser mezclada con otros medicamentos o soluciones. Las ampollas abiertas deben ser utilizadas por completo inmediatamente.

Para diluir la solución inyectable de Cotrizol G no deben utilizarse levulosa al 5%, solución de Hartmann ni solución de bicarbonato sódico al 1,4%.

No debe administrarse Cotrizol G a pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Este producto contiene alcohol bencílico. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Puede acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y bronco espasmo (sensación repentina de ahogo) porque contiene metabisulfito de sodio.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. 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 Trimetoprima-Sulfametoxazol . 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.

Se han reportado casos de linfocitosis hemofagocítica (LHH) muy raramente, en pacientes tratados con Trimetoprima-Sulfametoxazol . 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, hepatoesplenomegalia, 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 Trimetoprima-Sulfametoxazol.

2. ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Cada ampolla de 5 ml contiene: trimetoprima 80,00 mg, sulfametoxazol 400,00 mg, propilenglicol, hidróxido de sodio en escamas, alcohol etílico 96° (8,05% p/v), dietanolamina, alcohol bencílico, metabisulfito de sodio, agua para inyectables c.s.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento microbiano antes de prescribir sulfametoxazol trimetoprima.

El análisis de sensibilidad mas pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales, nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina”.

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales Sociedades Científicas reconocidas.

Cotrizol G es un quimioterápico antibacteriano y antiprotozoario de doble acción. Sirve para el tratamiento de neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, nocardiosis producida por *Nocardia spp*, infecciones del tracto urinario causadas por cepas sensibles (*Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*; *Morganella morganii* y especies de *Proteus*), y también en el tratamiento de la toxoplasmosis, listeriosis e infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Este producto contiene alcohol bencílico, y puede provocar reacciones alérgicas.

CÓDIGO ATC: J01EE01

3. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR COTRIZOL G Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar **COTRIZOL G**?

Usted no debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico a trimetoprima, a sulfametoxazol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Tiene menos de 12 años.
- Tiene anemia megaloblástica por deficiencia de folato.
- Tiene enfermedad hepática grave.
- Tiene enfermedad renal grave.
- Tiene o corre riesgo de sufrir porfiria aguda.
- Esta embarazada o en período de lactancia.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar **COTRIZOL G**?

Antes de tomar **COTRIZOL G**, dígame a su médico:

- Si se encuentra en alguna situación que predisponga a una deficiencia de ácido fólico (tales como: edad avanzada, alcoholismo crónico, artritis reumatoidea, tratamiento con anticonvulsivos, síndrome de malabsorción y estados de malnutrición) o presenta deficiencia congénita de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Si tiene enfermedad renal o hepática y se encuentra bajo tratamiento con otros medicamentos.
- Si tiene alergias graves o asma bronquial.
- Si tiene síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Si tiene riesgo de sufrir hiperpotasemia e hiponatremia.
- Si tiene una dieta rica en potasio o consume medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio en sangre.
- Si tiene hipoalbuminemia.

Si usted esta embarazada:

- La administración de Cotrizol G esta contraindicada en el embarazo. 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.

¿Puedo tomar **COTRIZOL G** con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta.
- Medicamentos de venta libre.
- Suplementos a base de hierbas.

Cotrizol G puede interactuar con medicamentos inmunosupresores potenciando su toxicidad. De la misma forma, puede interactuar con hipoglucemiantes, diuréticos, anestésicos locales, aminobenzoato de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antipsicóticos, antidepresivos, con antifúngicos, antibióticos, antihistamínicos, anticoagulantes orales y antivirales.

4. ¿CÓMO DEBO ADMINISTRAR COTRIZOL G?

La vía de administración de este producto es parenteral. Use **COTRIZOL G** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Posología general:

La administración parenteral de Cotrizol G está indicada en los casos en que es imposible la administración oral, especialmente en infecciones pre y postoperatorias a organismos sensibles, tales como tifoidea y paratifoidea.

Las ampollas de Cotrizol G no deben ser inyectadas directamente en la vena ni en la tubuladura de los frascos. Si la administración oral es imposible o no está indicada, la ampolla para infusión intravenosa sólo puede ser utilizada después de diluirse en las soluciones destinadas a tal fin.

Cada ml de esta solución contiene 4 mg de trimetoprima y 80 mg de sulfametoxazol.

POBLACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	DOSIS COTRIZOL G	INTERVALO ENTRE DOSIS	VOLUMEN (ml)
Adultos y niños mayores de 12 años con infecciones leves a moderadas.	160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol	2 ampollas	12 hs	10 ml
Adultos y niños mayores de 12 años con infecciones graves.	320 mg de trimetoprima y 1600 mg de sulfametoxazol	4 ampollas	6 – 12 hs	20 ml

Posología para situaciones especiales:

Neumonía por *Pneumocystis carinii*:

En niños mayores de 12 años y adultos, la dosis recomendada por vía intravenosa es de 15 – 20 mg de trimetoprima/kg/día y de 75 – 100 mg de sulfametoxazol/kg/día. La dosis diaria se debe dividir en 3-4 dosis iguales y el tratamiento se debe prolongar durante un periodo mínimo de 2 semanas, siendo el periodo recomendado de 21 días.

Pacientes con nocardiosis:

La dosis recomendada en adultos con nocardiosis es de 15 mg/kg/día de trimetoprima y de 75 mg/kg/día de sulfametoxazol, en 2 – 4 dosis, durante 3-4 semanas. Después, reducir la dosis a 10 mg/kg/día de trimetoprima y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol en 2 – 4 dosis durante 3-6 meses. En caso de infección del SNC, infección diseminada o existencia de inmunosupresión, el tratamiento se prolongara hasta completar al menos 12 meses.

Pacientes con toxoplasmosis:

En adultos, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día de trimetoprima y 50 mg/kg/día de sulfametoxazol en dos dosis durante 30 días.

Pacientes con listeriosis:

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

En niños mayores de 12 años, la dosis recomendada es de 10 – 12 mg/kg/día de trimetoprima y 50 – 60 mg/kg/día de sulfametoxazol divididas en cuatro dosis durante un periodo de 14 – 21 días.

Pacientes con insuficiencia renal:

CLEARENCE DE CREATININA	POSOLOGÍA RECOMENDADA
>30 ml/min	POSOLOGÍA ESTÁNDAR
15-30 ml/min	MITAD DE LA POSOLOGÍA ESTÁNDAR
<15 ml/min	NO SE ACONSEJA EL USO DE COTRIZOL G

Pacientes ancianos:

A los ancianos con función renal normal se les debe administrar la dosis habitual para los adultos.

¿Que debo hacer en casos de sobredosis?

Los síntomas por sobredosis incluyen falta de apetito, vómitos, náuseas, mareos, cólicos, dolor de cabeza, somnolencia, inconsciencia, depresión, confusión y depresión de los elementos sanguíneos de la médula osea.

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), hemodiálisis (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.

Si usa más de la dosis recetada de **COTRIZOL G**, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones. De ser posible debería acudir con el medicamento y su prospecto.

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

¿Que debo hacer si dejo de tomar una dosis?

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Siempre consulte a su médico.

5. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER COTRIZOL G?

Los efectos adversos mas comunes son:

Trastornos generales:

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, 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.

Ocasionalmente se han descrito poliarteritis nudosa y miocarditis alérgica. Se han comunicado también infecciones fúngicas, tales como candidiasis.

Se han informado los siguientes efectos colaterales (en orden de frecuencia):

Trastornos cutáneos:

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 cristaluria. 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. Se han comunicado casos de hiponatremia. Se han descrito algunos casos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos tratados con trimetoprima-sulfametoxazol, 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 trimetoprima-sulfametoxazol 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 número de plaquetas (con o sin púrpura). En pacientes de edad avanzada tratados de forma concomitante con determinados diuréticos, principalmente tiazidas, se ha descrito un aumento de la incidencia de trombocitopenia con o sin púrpura.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

6. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR COTRIZOL G?

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

7. INFORMACIÓN ADICIONAL

Este producto contiene alcohol etílico y alcohol bencílico.

Este producto contiene metabisulfito de sodio.

8. LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información mas importante de **COTRIZOL G**, para mayor información y ante cualquier consulta CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede usar **COTRIZOL G** hasta el ultimo día del mes indicado en el envase. No consumir luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la Página Web de la ANMAT”: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N.º: 46.232

Director Técnico: Leonardo Iannello,
Farmacéutico.

Elaborado en planta Quilmes.

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.

Fecha de última revisión: / /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-35674193 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.28 09:03:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.28 09:03:29 -03:00