



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° —13028

BUENOS AIRES, 23 NOV 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012556-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma P.L.RIVERO Y COMPAÑÍA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto DANFERANE I.V. / TRIMETOPRIMA - SULFAMETOXAZOL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, TRIMETOPRIMA 80 mg / 5 ml - SULFAMETOXAZOL 400 mg / 5 ml, autorizado por el Certificado N° 43.621.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 76 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

SP
ESV
A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 13028

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos fojas 58 a 63, fojas 64 a 69, fojas 70 a 75; desglosándose fojas 58 a 63, para la Especialidad Medicinal denominada DANFERANE I.V. / TRIMETOPRIMA - SULFAMETOXAZOL, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, TRIMETOPRIMA 80 mg / 5 ml - SULFAMETOXAZOL 400 mg / 5 ml, propiedad de la firma P.L.RIVERO Y COMPAÑÍA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.621 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-012556-16-1

DISPOSICIÓN Nº

13028

Dr. ROBERTO LEVE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SP
ESV



PROYECTO DE PROSPECTO CON LOS CAMBIOS SOLICITADOS

-13028

23 NOV 2010

Danferane I.V.

Nombre genérico: sulfametoxazol - trimetoprima

Solución Inyectable I.V.

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Presentación: Envases conteniendo 5 ampollas con 5 mL cada una

Fórmula:

Cada ampolla contiene:

| | |
|----------------------------|----------|
| Sulfametoxazol | 400 mg |
| Trimetoprima | 80 mg |
| Dietanolamina | 15 mg |
| Propilenglicol | 2.050 mg |
| Alcohol etílico 96% | 521 mg |
| Agua para inyección c.s.p. | 5 mL |

Descripción:

La solución inyectable de trimetoprima y sulfametoxazol es una solución estéril para aplicar únicamente por vía intravenosa y previamente diluido en una solución parenteral adecuada (ver Dosis y Administración).

Acción terapéutica:

Quimioterápico, bactericida, anti-infeccioso de amplio espectro.

Indicaciones y usos

La combinación de trimetoprima y sulfametoxazol por vía intravenosa está indicada:

- Cuando la administración oral no es factible o cuando el microorganismo no es susceptible a los agentes antimicrobianos usualmente efectivos del tracto urinario.
- En el tratamiento de neumonías en niños y adultos causadas por Pneumocystis carinii.
- En tratamientos de enteritis causada por cepas susceptibles de Shigella flexneri y Shigella sonnei en niños y adultos.
- En infecciones severas o complicadas del tracto urinario debido a cepas susceptibles de Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Morganella morganii y Proteus.

Contraindicaciones:

Danferane I.V. está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la trimetoprima o a las sulfonamidas, en pacientes con una historia conocida de trombocitopenia inmune inducida por medicamentos con el uso de trimetoprima y/o sulfonamidas, y en pacientes con anemia megaloblástica documentada por deficiencia de folato.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

[Signature]
 PEDRO LUIS RIVERO DE GUZMÁN
 BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
 MATRÍCULA 6471
 DIRECTOR TÉCNICO

[Signature]
 VICTORIA RIVERO SEGURA
 APODERADA

ESN

=13028



Danferane I.V. está contraindicado en las afecciones graves del parénquima hepático y en la insuficiencia renal severa cuando no se pueda realizar repetidas determinaciones de las concentraciones plasmáticas. Tampoco debe ser administrado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o en pacientes con anemia megaloblástica debido a deficiencia de folatos. Está también contraindicado en embarazos a término, durante el período de lactancia y en infantes menores de 2 meses.

Advertencias:

La administración de Danferane I.V. deberá discontinuarse con la primera aparición de rash en la piel o algún signo de reacción adversa.

Los signos clínicos que indican el inicio de reacciones adversas son rash, angina, fiebre, artralgia, tos, deficiencia en la respiración, palidez o ictericia.

Ocasionalmente el rash puede ir acompañado por otras reacciones adversas incluyendo desórdenes sanguíneos serios. En pacientes que reciben sulfonamidas se requieren controles sanguíneos regulares. Danferane I.V. no debe ser usado en tratamientos de faringitis estreptocócica.

Precauciones:

Generales: Danferane I.V. debe ser administrado con cuidado en pacientes de edad avanzada o cuando existen circunstancias agravantes, deterioro de la función hepática y/o renal, alergias severas o asma bronquial. En individuos deficientes en glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, puede ocurrir hemólisis. Estas reacciones están frecuentemente relacionadas con la dosis y la duración de tratamiento. La extravasación puede provocar inflamación e irritación local.

Uso en Ancianos: En los ancianos, particularmente cuando existe daño renal y/o hepático, y en caso de uso simultáneo de otras drogas, puede existir un elevado riesgo de reacciones adversas del tipo de las reacciones dermatológicas severas, depresión generalizada de la médula ósea o cambios hematológicos indicativos de deficiencias de ácido fólico. En pacientes que se hallan en tratamiento prolongado con Danferane I.V. (especialmente en aquellos con insuficiencia renal) se deben controlar regularmente los valores de orina y la función renal. Durante el tratamiento debe asegurarse una adecuada ingesta de líquidos y una correcta eliminación urinaria para impedir la cristaluria.


Uso en el tratamiento de neumonía a *Pneumocystis Carinii* en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los pacientes con SIDA pueden no tolerar o no responder de la misma manera a las drogas trimetoprima y sulfametoxazol. La incidencia de reacciones adversas, particularmente rash, fiebre, leucopenia y valores elevados de aminotransferasa (transaminasa) está altamente incrementada en pacientes con SIDA.

Ensayos de laboratorio: en pacientes tratados con Danferane I.V. deben realizarse frecuentemente recuentos completos de sangre. Si se detecta una reducción significativa de alguno de los elementos sanguíneos, se debe suspender la administración. Durante el tratamiento, especialmente en pacientes con daño renal, deben realizarse análisis de orina con cuidadosa examinación microscópica y estudios renales.

Interacciones de la droga con los ensayos de laboratorio:

Las drogas sulfametoxazol y especialmente la trimetoprima pueden interferir en el test de metotrexato sérico, cuando se determina por la técnica de ligadura proteica competitiva, cuando se emplea la dihidrofolato reductasa bacteriana como proteína de unión. Sin embargo no existe interferencia si el metotrexato se mide por radioinmunoensayo.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÓLOGO
MATRÍCULA 6174
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

ESN

La presencia de trimetoprima y sulfametoxazol puede también interferir con la reacción de pirato alcalino (Jaffé) en el test para creatinina, provocando un aumento de aproximadamente un 10% sobre los valores normales.

Carcinogénesis: no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

Mutagénesis: no se han desarrollado estudios mutagénicos bacterianos con la combinación trimetoprima-sulfametoxazol.

En el test de Ames, la trimetoprima ha demostrado no ser mutagénica. Ensayos in vitro con sulfametoxazol y trimetoprima, solos o combinados, no demostraron daño ni anomalías cromosómicas en leucocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad: no se han realizado estudios en animales, para la forma inyectable. Sin embargo estudios en ratas en dosis orales diarias de 70 mg/kg de trimetoprima más 350 mg/kg de sulfametoxazol no mostraron efectos adversos en la fertilidad o en la capacidad reproductiva.

Embarazo: en experimentos con animales, dosis muy altas de cotrimoxazol, produjeron malformaciones en el feto típicas del antagonismo con ácido fólico.

Según estudios realizados en mujeres embarazadas, no se observaron efectos teratogénicos.

Ya que tanto la trimetoprima como el sulfametoxazol atraviesan la barrera placentaria y pueden, por lo tanto, interferir en el metabolismo del ácido fólico, Danferane I.V. debe ser empleado en el embarazo solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres embarazadas tratadas con este producto reciban 5 a 10 mg de ácido fólico por día.

Debe tratar de evitarse el uso de Danferane I.V. durante la última etapa del embarazo a causa del riesgo de Kernicterus por hiperbilirrubinemia en el neonato.

Madres en período de lactancia:

Aunque la cantidad de Danferane I.V. ingerida por un niño alimentado a pecho es pequeña, se aconseja que los posibles riesgos para el lactante (ictericia, hipersensibilidad) sean evaluados con el beneficio esperado para la madre.

Uso pediátrico: la infusión intravenosa de trimetoprima y sulfametoxazol no es recomendada en infantes menores de dos meses. (Ver Contraindicaciones).

Interacción con otros fármacos:

Se ha observado un aumento en la incidencia de trombocitopenia con púrpura en ancianos que recibían conjuntamente ciertos diuréticos, especialmente tiazidas.

La trimetoprima y el sulfametoxazol pueden prolongar el tiempo de protrombina en pacientes tratados con el anticoagulante warfarina. Esta interacción debe tenerse en cuenta cuando se administra trimetoprima y sulfametoxazol en pacientes que estén recibiendo tratamiento con anticoagulantes. En estos casos el tiempo de coagulación debe ser determinado nuevamente.

"Danferane I.V. puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína. Administrado a una dosis clínica normal, incrementa la vida media de la fenitoína un 39% y disminuye el clearance metabólico de la fenitoína un 27%. Las sulfonamidas también pueden desplazar al metotrexato de los sitios de unión a proteínas plasmáticas, lo que incrementa la concentración de metotrexato libre.

"Danferane I.V. puede afectar la dosis requerida de drogas hipoglucemiantes.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.

[Signature]
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MUTUONIA 674
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

[Signature]
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Reacciones adversas:

Los efectos adversos más comunes son los disturbios gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia) y reacciones alérgicas dermatológicas como rash y urticaria.

La administración de sulfonamidas en raras ocasiones produce resultados fatales en relación con reacciones severas, tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplástica y otras discrasias sanguíneas.

-Hematológicas: la mayoría de los cambios hematológicos observados fueron leves y asintomáticos y revirtieron al suspender la medicación. Los cambios hematológicos comprenden: agranulocitosis, anemia aplástica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, anemia megaloblástica, hipoprotrombinemia, metahemoglobinemia, eosinofilia, pancitopenia o púrpura.

-Alérgicas: síndrome Stevens Johnson, necrosis tóxica epidérmica, anafilaxis, miocarditis alérgica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, angioedema, fiebre, escalofríos, reacciones alérgicas generalizadas, erupciones generalizadas en piel, fotosensibilidad, inyección conjuntival y esclerótica, prurito, urticaria y rash.

Además se han informado casos de periarteritis nodosa y lupus eritematoso sistémico.

-Gastrointestinales: hepatitis (inclusive ictericia colestática y necrosis hepática) aumento de transaminasa en suero y bilirrubina, enterocolitis pseudomembranosa, pancreatitis, estomatitis, glositis, náuseas, emesis, dolor abdominal, diarrea, anorexia.

-Genitourinarias: daño renal, nefritis intersticial, aumento de creatinina en suero, nefrosis tóxica con oliguria y anuria y cristaluria.

-Neurológicas: meningitis aséptica, convulsiones, neuritis periférica, ataxia, vértigo, jaqueca.

-Psiquiátricas: alucinaciones, depresión, apatía, nerviosidad.

-Endócrinas: las sulfanomidas tienen una cierta similaridad química con algunos diuréticos (acetazolamida y tiazidas) y agentes hipoglucemiantes orales. Puede existir sensibilidad cruzada con estas drogas. Muy raramente puede ocurrir diuresis o hipoglucemia en pacientes tratados sulfonamidas.

-Sobre la musculatura esquelética: artralgia y mialgia.

-Respiratorias: infiltrados pulmonares.

Antagonismo y antidotismo:

Es antagonista del ácido fólico. La leucovorina se utiliza como antidoto.

Sobredosificación:

-Aguda: los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, vértigos, mareos, alteraciones mentales y visuales, en casos severos puede presentarse cristaluria, prematuria y anuria.

-Crónica: puede causar depresión de la médula ósea que se manifiesta como trombocitopenia, leucopenia, y/o anemia megaloblástica.

Según los síntomas deben tenerse en cuenta las siguientes medidas terapéuticas: promoción de la excreción renal por medio de diuresis forzada, hemodiálisis, monitoreo de la fórmula hemática y concentración de electrolitos. Si se presentara una discrasia sanguínea significativa o ictericia debe establecerse la terapia específica para estas complicaciones. Puede administrarse de 3 a 6 mg de folinato de calcio por vía intramuscular durante 5 a 7 días para contrarrestar los efectos de la trimetoprima sobre la hematopoyesis.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
DIPLOMADO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 6474
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

ESN

Dosis y administración:

Perfusión intravenosa: Danferane I.V. **no debe ser inyectado directamente en la vena ni en la tubuladura, sólo puede ser utilizada después de diluirse en las soluciones destinadas a tal fin.**

Dosis standard para adultos y niños mayores de 12 años: dos ampollas (10 mL), cada 12 horas (dos veces por día por la mañana y por la noche).

Dosis elevadas (para casos particularmente severos): tres ampollas (15 mL), cada 12 horas (dos veces por día por la mañana y por la noche).

Niños menores de 12 años: la dosis promedio es de aproximadamente 2 mL/5 Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis iguales, cada 12 horas (por la mañana y por la noche).

Por lo tanto, la base recomendada para la dosis en niños es de 6 mg de trimetoprima más 30 mg de sulfametoxazol por kilo de peso corporal por día.

Duración del tratamiento: Danferane I.V. solamente debe ser administrado durante el período en que sea imposible el tratamiento oral; la dosis standard no debe exceder los 5 días consecutivos y la dosis elevada los 3 días consecutivos.

Instrucciones especiales: Danferane I.V. sólo puede ser mezclado con las siguientes soluciones para perfusión: solución de dextrosa al 5% ó al 10% , solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio.

Para preparar la solución debe tenerse en cuenta el siguiente esquema basado en la proporción de 1 mL de Danferane I.V. en aproximadamente 25-30 mL de suero.

1 ampolla de Danferane I.V. (5 mL) en 125 mL de suero;

2 ampollas de Danferane I.V. (10 mL) en 250 mL de suero;

3 ampollas de Danferane I.V. (15 mL) en 500 mL de suero;

Las soluciones con Danferane I.V. deben prepararse **inmediatamente antes de su empleo.** Luego del agregado de Danferane I.V. se agitará el envase para obtener una solución uniforme. Si se observa turbidez o cristalización antes de o durante la perfusión I.V., debe reemplazada por otra solución recién preparada. **Los sueros que contengan Danferane I.V. 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 líquido, cada 5 mL de Danferane I.V. pueden ser agregados a 75 mL de solución de dextrosa al 5% o solución isotónica de cloruro de sodio o solución de Ringer.

Las soluciones deben ser preparadas inmediatamente antes de su empleo y administradas dentro de las dos 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 una hora y media. La duración normal es de 30-60 minutos.**

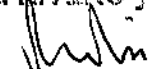
La solución para perfusión preparada de Danferane I.V. no debe se mezclada con otros medicamentos o soluciones.

Las ampollas abiertas deben ser utilizadas por completo inmediatamente.

Instrucciones para dosificaciones especiales:

a) La posología recomendada para pacientes con neumonía por **Pneumocystis carinii** es de hasta 20 mg/kg de trimetoprima y 100 mg/kg de sulfametoxazol por día, distribuidas en dosis iguales cada 6 horas, durante 14 días.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
INGENIERO QUÍMICO Y FARMACÉUTICO
PATENTARISTA
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

62

- 13028

b) Pacientes con función renal alterada

| Clearance de creatinina | Posología recomendada |
|-------------------------|--|
| > 30 mL/min. | Posología standard |
| 15-30 mL/min. | Mitad de la posología standard |
| < 15 mL/min. | No se aconseja el uso de Cotrimoxazol 480 Rivero |

Mantener a temperatura ambiente (15-30°C). **No refrigerar.**

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

Esp. Med. Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 43.621

Catálogo N° :

Director Técnico: Dr. P. L. RIVERO SEGURA, Bioquímico y Farmacéutico.

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG


Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Web site: www.rivero.com.ar

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MÉTRICULA 24.4
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

ESN