Bula

PROFISSIONAL

BACTROPIN®

sulfametoxazol + trimetoprima

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO
400 MG + 80 MG

SUSPENSÃO ORAL
200 MG/5 ML + 40 MG/5 ML

Bula

PROFISSIONAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bactropin®
sulfametoxazol + trimetoprima
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA

Agente quimioterápico com duplo mecanismo de ação e propriedades bactericidas.
Antibacteriano para uso sistêmico.

APRESENTAÇÃO
Embalagem com 20 comprimidos
Suspensão oral de 200 mg/5 mL + 40 mg/5 mL: frasco com 100 mL

USO ORAL

Comprimidos: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**
Suspensão oral: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE VIDA**

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
sulfametoxazol..... 400 mg
trimetoprima.....80 mg
Excipientes*q.s.p.:..... 1 comprimido
*estearato de magnésio, docusato de sódio, povidona e amidoglicolato de sódio.

Cada 5 mL contém:
sulfametoxazol..... 200 mg
trimetoprima.....40 mg
Excipientes*q.s.p.:..... 5 mL
*sacarose, álcool etílico, aromas de banana e morango, corante amarelo de tartrazina e vermelho *ponceau*, glicerol, metilparabeno, celulose microcristalina, propilparabeno e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Bactropin® somente deve ser usado quando o benefício do tratamento superar qualquer risco possível; considerações devem ser feitas quanto ao agente bacteriano efetivo. Deve-se considerar a orientação oficial sobre o uso adequado de agentes antibacterianos e a prevalência local de resistência. Como a suscetibilidade da bactéria in vitro varia geograficamente e com o tempo, a situação local deve ser considerada quando se seleciona uma antibioticoterapia. **Bactropin®** só deve ser utilizado para tratar ou prevenir infecções comprovadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por bactérias ou outros microrganismos susceptíveis. Na ausência de tais dados, a epidemiologia local e os padrões de suscetibilidade podem contribuir para a seleção empírica de antibioticoterapia apropriada.
Este medicamento é indicado para o tratamento das infecções causadas por microrganismos sensíveis à associação trimetoprima + sulfametoxazol, tais como:
- infecções do trato respiratório e otites: exacerbações agudas de quadros crônicos de bronquite, sinusite, tratamento e profilaxia (primária e secundária) da pneumonia por *Pnemocystis jirovecii* em adultos e crianças, particularmente em pacientes gravemente imunocomprometidos. Otite média em crianças.
- infecções do trato urinário e renais: cistites agudas e crônicas, pielonefrites, uretrites, prostatites e cancroides;
- infecções genitais em homens e mulheres, inclusive uretrite gonocócica;
- infecções gastrintestinais, incluindo febre tifoide e paratifoide, e tratamento dos portadores, cólera (como medida conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos), diarreia dos viajantes causada pela *Escherichia coli* enterotoxicogênica, shiguelose (cepas sensíveis de *Shigella flexneri e Shigella sonnei*, quando o tratamento antibacteriano for indicado);
- infecções da pele e tecidos moles: piodermite, furúnculos, abscessos e feridas infectadas;
- outras infecções causadas por uma grande variedade de microrganismos (tratamento possivelmente em combinação com outros antibióticos): osteomielite aguda e crônica, brucelose aguda, nocardiose, blastomicose sul-americana, actonomicetoma.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Sulfametoxazol + trimetoprima mostraram-se eficazes no tratamento de inúmeras infecções. Nas infecções respiratórias superiores e inferiores, em crianças e adultos, com eficácia comparável à eritromicina e amoxicilina (Bottone *et al.*, 1982; Davies *et al.*,1983).
Na otite média aguda sua eficácia é similar à amoxicilina, cefaclor e ceftriaxona (Feldman *et al.*, 1988; Blumer *et al.*, 1984; Shurin *et al.*, 1980; Barnett *et al.*, 1997), e é opção nas infecções causadas por *H. influenzae* resistente à ampicilina ou em pacientes com hipersensibilidade à penicilina (Shurin *et al.*, 1980). Pode ser usado na profilaxia da otite média recorrente e otite média crônica (Gaskins *et al.*, 1982; Krause *et al.*, 1982). Na sinusite aguda, pode ser considerado agente de primeira linha (Fagnan, 1998).
No tratamento das pneumonias, mostra eficácia similar ao cefadroxil, à penicilina G procaína e cefalexina (Phadtare & Rangnekar, 1988; Castro, 1986; Keeley *et al.*,1990) e pode ser uma opção em casos leves a moderados; contudo, deve-se sempre considerar a resistência local (Nierdman *et al.*, 1993). Também se mostra eficaz na bronquite crônica agudizada (Pines *et al.*, 1969).

Sulfametoxazol + trimetoprima são considerados medicamentos de escolha na profilaxia e no tratamento da pneumonia por *P. jirovecii* em adultos e crianças HIV positivo (Anon, 1992; Schneider *et al.*, 1992). Nesses pacientes, seu uso mostra-se também eficaz na profilaxia primária da toxoplasmose cerebral (Carr *et al.*, 1992).
Nas infecções agudas, não complicadas, do trato urinário inferior, sulfametoxazol + trimetoprima têm eficácias similares ao ofloxacino e ciprofloxacino no tratamento com duração de três dias (McCarty *et al.*, 1999), similar ao norfloxacino e nitrofurantoína em estudos que avaliaram o tratamento por sete dias (Anon,1987; Spencer *et al.*, 1994) e, similar ao ciprofloxacino, no tratamento por dez dias (Henry *et al.*, 1986). Também é efetivo na profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário (Anon, 1987; Stamm *et al.*, 1980). No tratamento da pielonefrite aguda não complicada, sulfametoxazol + trimetoprima têm eficácias similares ao cefaclor e à ofloxacina (Trager *et al.*, 1980; Cox *et al.*, 1986) e, quando usado em associação com gentamicina, apresenta menor resistência antimicrobiana significativa, quando comparada à associação ampicilina com gentamicina, além de oferecer menor custo (Johnson *et al.*, 1991).
Nas prostatites agudas e crônicas, mostra-se eficaz devido à sua alta concentração no tecido prostático (Lipsky *et al.*, 1999).
Sulfametoxazol + trimetoprima demonstraram serem tão eficazes quanto à estreptomicina e, provavelmente, superior à tetraciclina no tratamento do cancroide (Fitzpatrick *et al.*, 1981). Na uretrite gonocócica e não gonocócica (por clamídias) é um tratamento alternativo. Verifica-se a eliminação do gonococo em dois dias de tratamento e da clamídia em cinco a dez dias de tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima (Tavares W, 1996).
Sulfametoxazol + trimetoprima são efetivos no tratamento das infecções gastrointestinais por *Salmonella*, *Shigella* e *E. coli* enteropatogênica (Ansdell *et al.*, 1999; Du Pont *et al.*, 1993; Thisyakorn & Mansuwan, 1992). Na diarreia dos viajantes, estudos mostram eficácia similar ao ciprofloxacino, com o tratamento de cinco dias (Ericson *et al.*, 1987).
Em adultos, sulfametoxazol + trimetoprima**,** por sete dias, mostraram-se tão eficazes quanto à amoxicilina/ácido clavulânico em infecções de pele e do subcutâneo (Davies *et al.*, 1983).

Referências bibliográficas

1. Andssel VE, Ericsson CD. Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea. Med Clin North Am. 1999; 83:945-973.
2. Anon: Recommendations for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for adults and adolescents infected with HIV. JAMA 1992; 267:2294-2299.
3. Anon: Urinary Tract Infection Study Group: Coordinated multicenter study of norfloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary tract infections. J Infect Dis 1987; 155:170-177.
4. Barnett E, Teele D, Klein J *et al.*: Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. Pediatrics 1997; 99:23-28.
5. Blumer JL, Bertino JS & Husak MP: Comparison of cefaclor and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acute otitis media. Pediatr Infect Dis 1984; 3:25.
6. Bottone E, Baldini G, Macchia P *et al.*: Evaluation of the clinical efficacy of erythromycin, amoxicillin, and co-trimoxazole in treatment of acute respiratory tract infections in paediatric patients. Curr Med Res Opin 1982; 8:67-74.
7. Carr A, Tindall B, Brew BJ *et al.*: Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1992; 117:106-111.
8. Castro M: A comparative study of cefadroxil and co-trimoxazole in patients with lower respiratory tract infections. Drugs 1986; 32(suppl 3):50-56.
9. Cox CE, Callery SV & Tack KJ: Clinical experience with ofloxacin in urinary tract infection. Infection 1986; 14(suppl 4):S303-S304.
10. Davies JG, Rose AJ & Walker GD: A comparison of Augmentin and co-trimoxazole in the treatment of adult infections in general practice. Br J Clin Pract 1983; 126:387-393.
11. Du Pont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med. 1993; 328:1821-1827.
12. Ericsson CD, Johnson PC, Herbert PC *et al.*: Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveler's diarrhea. Ann Intern Med 1987; 106:216-220.
13. Fagnan LJ. Acute sinusitis: a cost-effective approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician 1998; 58(8):1795-802,805-6.
14. Feldman W, Momy J & Dulberg C: Trimethoprim-sulfamethoxazole v amoxicillin in the treatment of acute otitis media. Can Med Assoc J 1988; 139:961-964.
15. Fitzpatrick JE, Tyler H & Gramstad NG: Treatment of chancroid: comparison of sulfamethoxazole-trimethoprim with recommended therapies. JAMA 1981; 246:1804-1805.
16. Gaskins JD, Holt RJ, Kyong CU, Weart CW, Ward J. Chemoprophylaxis of recurrent otitis media using trimethoprim/sulfamethoxazole. Drug Intell Clin Pharm. 1982; 16:387-390.
17. Henry NK, Schultz HJ, Grubbs NC *et al.*: Comparison of ciprofloxacin and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. J Antimicrob Chemother 1986; 18(suppl. D):103-106.
18. Johnson JR, Lyons MF II, Pearce W *et al.*: Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: a randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. J Infect Dis 1991; 163:325-330.
19. Keeley DJ, Nkrumah FK & Kapuyanyika C: Randomized trial of sulfamethoxazole + trimethoprim versus procaine penicillin for the outpatient treatment of childhood pneumonia in Zimbabwe. Bull World Health Organ 1990; 68:185-192.
20. Krause PJ, Owens NJ, Nightingale CH *et al.*: Penetration of amoxicillin, cefaclor, erythromycin/sulfisoxazole, and trimethoprim-sulfamethoxazole into the middle ear fluid of patients with chronic serous otitis media. J Infect Dis 1982; 145:815-821.
21. Lipski BA. Prostatitis and urinary tract tract infection in men: what's new; what's true? Am J Med. 1999; 106:327-334.
22. McCarty JM, Richard G, Huck W *et al.*: A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim/ sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Am J Med 1999; 106:292-299.
23. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD. Guidelines for the inicial management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and inicial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 1418-1426.
24. Phadtare JM & Rangnekar RY: Comparative study of the efficacy of co-trimoxazole and cephalexin in respiratory infections. Pharmatherapeutica 1988; 5:183-188.
25. Pines A, Greenfield JS, Raafat H, Rahman M, Siddiqui AM. Preliminary experience with trimethoprim and sulfamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. Postgrad Med J. 1969; 45(suppl.):89-90.
26. Schneider MME, Hoepelman AIM, Schattenkerk JKM *et al.*: A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327:1836-1841.
27. Shurin PA, Pelton SI, Donner A et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ampicillin in the treatment of acute otitis media. J Pediatr 1980; 96:1081-1087.

28. Spencer RC, Moseley DJ & Greensmith MJ: Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. J Antimicrob Chemother 1994; 33 (suppl.):121-129.
29. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF *et al*: Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1980; 92:770-775.
30. Tavares W. Derivados do enxofre. In: Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos. São Paulo: Editora Atheneu, 1996: 616-635.
31. Thisyakorn U & Mansuwan P: Comparative efficacy of mecillinam, mecillinam/amoxicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:979-980.
32. Trager GM, White GW, Porembski PE *et al.*: A comparison of cefaclor and trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of urinary tract infections. Curr Ther Res 1980; 28:419-423.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Sulfametoxazol e trimetoprima, agem sinergicamente pelo bloqueio sequencial de duas enzimas que catalisam estágios sucessivos da biossíntese do ácido folínico no microrganismo. Esse mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida *in vitro* em concentrações nas quais as substâncias individualmente são apenas bacteriostáticas. Adicionalmente, **Bactropin®** é frequentemente eficaz contra organismos que são resistentes a um dos seus dois componentes. Devido ao seu mecanismo de ação, o risco de resistência bacteriana é minimizado.

O efeito antibacteriano de **Bactropin®** *in vitro* atinge um amplo espectro de microrganismos patogênicos gram-positivos e gram-negativos, embora a sensibilidade possa depender da área geográfica em que é utilizado.

Microrganismos geralmente sensíveis (CIM = concentração inibitória mínima < 80 mg/L)* :

* Equivalente ao SMZ.

Cocos: *Branhamella catarrhalis.*

Bacilos gram-negativos: *Haemophilus influenzae* (betalactamase positivo, betalactamase negativo), *Haemophilus parainfluenzae, E. coli, Citrobacter freundii, Citrobacter* spp., *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae,* outras *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens,* outras *Serratia* spp., *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, outras *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.

Outros diversos bacilos gram-negativos: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas cepacia, Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei.*

Com base em experiência clínica, os seguintes microrganismos devem também ser considerados como sensíveis: *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Pneumocystis jirovecii, Cyclospora cayetanensis.*

Microrganismos parcialmente sensíveis (CIM = 80 – 160 mg/L)*:

* Equivalente ao SMZ.

Cocos: *Staphylococcus aureus* (meticilina sensíveis e meticilina resistentes), *Staphylococcus* spp. (coagulase negativo), *Streptococcus pneumoniae* (penicilina sensíveis, penicilina resistentes),

Bacilos gram-negativos: *Haemophilus ducreyi, Providencia rettgeri,* outras *Providencia* spp., *Salmonella typhi, Salmonella-enteritidis Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente denominado *Xanthomonas maltophilia*).

Outros diversos bastonetes gram-negativos: *Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumanii), Aeromonas hydrophila*.

Microrganismos resistentes (CIM > 160 mg/L)*:

* Equivalente ao SMZ.

Mycoplasma spp., *Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum.*

A prevalência local de resistência a **Bactropin®** entre as bactérias pertinentes à infecção tratada deve ser conhecida quando **Bactropin®** é prescrito em bases empíricas.

Para excluir resistência, especialmente em infecções com probabilidade de serem causadas por um patógeno parcialmente sensível, o isolado deve ser testado para sensibilidade.

A sensibilidade a **Bactropin®** pode ser determinada por métodos padronizados, tais como os testes de disco ou de diluição recomendados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Os seguintes critérios para sensibilidade recomendados pelo CLSI são disponibilizados na tabela abaixo:

Tabela 1. Critérios para suscetibilidade recomendados pelo CLSI

-	-	Teste de disco *, Diâmetro da zona de inibição (mm)	Teste de diluição **, CIM (µg/ml)	
-	-	-	TMP	SMZ
Enterobacteriaceae	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	42309	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Acinetobacter spp.	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76

Burkholderia cepacia	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Stenotrophomonas maltophila	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Outros não-Enterobacteriaceae***	Suscetível	-	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	-	-	-
	Resistente	-	≥ 4	≥ 76
Staphylococcus spp.	Suscetível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
	Intermediário	11 - 15	-	-
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Enterococcus spp.	Suscetível	≥ 16	≤ 0.5	≤ 9.5
	Intermediário	11 - 15	1 - 2	19 - 38
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Streptococcus pneumoniae	Suscetível	≥ 19	≤ 0.5	≤ 9.5
	Intermediário	16 - 18	1- 2	19 - 38
	Resistente	≤ 15	≥ 4	≥ 76
Haemophilus influenzae & Haemophilus parainfluenzae	Suscetível	≥ 16	≤ 0.5	≤ 9.5
	Intermediário	11 - 15	1 - 2	19 - 38
	Resistente	≤ 10	≥ 4	≥ 76
Neisseriameningitidis	Suscetível	≥ 30	≤ 0.12	≤ 2.4
	Intermediário	26 - 29	0.25	4.75
	Resistente	≤ 25	≥ 0.5	≥ 9.5

*Disco: 1,25µg TMP (trimetoprima) e 23,75 µg SMZ (sulfametoxazol).
**TMP (trimetoprima) e SMZ (sulfametoxazol) em uma proporção de 1 para 19.
*** Outros não-Enterobacteriaceae incluem Pseudomonas spp. e outros bacilos gram-negativos, não fermentadores de glicose, não fastidiosos, mas excluindo Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Burkholderia cepacia e Stenotrophomonas maltophila.

Farmacocinética
As propriedades farmacocinéticas da trimetoprima (TMP) e do sulfametoxazol (SMZ) são muito semelhantes.
Absorção
Após administração oral, a TMP e o SMZ são rapidamente e completamente absorvidos na porção superior do trato gastrointestinal. Após dose única de 160 mg de TMP + 800 mg de SMZ, são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 1,5 – 3 µg/mL para TMP e 40 – 80 µg/mL para SMZ, dentro de uma a quatro horas. Se a administração for repetida a cada 12 horas, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, atingidas em dois ou três dias, variam entre 1,3 e 2,8 µg/mL para o TMP e entre 32 e 63 µg/mL para o SMZ.

Biodisponibilidade
A absorção de TMP e SMZ é completa conforme demonstrado pela biodisponibilidade oral absoluta chegando a 100% para ambas as drogas.
Distribuição
O volume de distribuição é de aproximadamente 1,6 L/kg para TMP e 0,2 L/kg para SMZ, enquanto a ligação às proteínas plasmáticas atinge 37% para TMP e 62% para SMZ.

O TMP em relação ao SMZ penetra melhor em tecido prostático não inflamado, fluido seminal, fluido vaginal, saliva, tecido pulmonar normal inflamado e fluido biliar; a penetração no liquor e humor aquoso é similar para ambos componentes.

Grandes quantidades de TMP e pequenas quantidades de SMZ passam da corrente sanguínea para os líquidos intersticiais e para outros líquidos orgânicos extravasculares. Entretanto, em associação, as concentrações de TMP e SMZ são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a maioria dos microrganismos suscetíveis.

Em seres humanos, TMP e SMZ são detectados nos tecidos fetais (placenta, fígado, pulmão), no sangue do cordão umbilical e líquido amniótico, indicando a transferência placentária dos dois fármacos. Em geral, concentrações fetais de TMP são similares às concentrações maternas, e as de SMZ do feto, menores que as da mãe.

Tanto TMP quanto SMZ são excretados pelo leite materno. Concentrações no leite materno são similares à concentração do plasma materno para TMP e mais baixas para SMZ. (vide item *Advertências e precauções – subitem Gravidez e lactação*)

Metabolismo
Cerca de 30% da dose de TMP é metabolizada. Com base nos resultados de um estudo in vitro com microssomas de fígado humanos, o envolvimento de CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 no metabolismo oxidativo de TMP não pode ser excluído.
Os principais metabólitos de TMP são os derivados óxido 1 e 3 e hidroxi 3' e 4'; alguns metabólitos são microbiologicamente ativos. Cerca de 80% da dose de SMZ é metabolizada no fígado, predominantemente para derivados N4 acetil (≈ 40% da dose) e, em uma menor extensão, por conjugação glicuronídica; seus metabólitos são inativos. SMZ também sofre metabolismo oxidativo. O primeiro passo da via oxidativa conduz à formação do derivado de hidroxilamina, o qual é catalisada pelo CYP2C9.

Eliminação
As meias-vidas dos dois componentes são muito semelhantes (em média de dez horas para TMP e onze horas para SMZ).
Os dois fármacos, assim como seus metabólitos, são eliminados quase exclusivamente por via renal por meio de filtração glomerular e secreção tubular, o que determina concentrações urinárias das substâncias ativas consideravelmente mais altas que as concentrações no sangue. Cerca de dois terços da dose de TMP e um quinto da dose SMZ são excretados inalterados na urina. A depuração plasmática total de TMP é igual a 1,9 mL/min/kg. A depuração plasmática total de SMZ é igual a 0,32 mL/min/kg. Apenas uma pequena parte dos fármacos é eliminada por via fecal.

Farmacocinética em condições clínicas especiais
Idosos
Com base na importância da depuração renal no processo de eliminação de TMP e levando em conta que a depuração de creatinina diminui fisiologicamente com o aumento da idade, uma diminuição de depuração renal e depuração total do corpo de TMP com a idade podem ser antecipados. A farmacocinética de SMZ deve ser menos afetada pelo aumento da idade uma vez que a depuração renal de SMZ corresponde apenas a 20% da depuração total de SMZ.

Insuficiência renal
Em pacientes com comprometimento da função renal (depuração de creatinina de 15 – 30 mL/min), as meias-vidas dos dois componentes podem estar aumentadas, exigindo ajustes dos regimes de doses. Diálise peritoneal ambulatorial contínua ou intermitente não contribuem significativamente para a eliminação de TMP-SMZ.

TMP e SMZ são removidos de forma significativa durante a hemodiálise e hemofiltração. Sugere-se aumentar em 50% a dose de TMP-SMZ depois de cada sessão de hemodiálise. Em crianças com insuficiência renal (depuração de creatinina < 30 mL / min), a depuração da TMP é reduzida, e sua meia-vida de eliminação prolongada. A dose de TMP-SMZ em pacientes pediátricos com insuficiência renal deve ser baseada na função renal.

Insuficiência hepática
A farmacocinética da TMP e SMZ em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não é significativamente diferente daquela observada em indivíduos saudáveis.

Pacientes com fibrose cística
A depuração renal da TMP e a depuração metabólica de SMZ são aumentadas em pacientes com fibrose cística. Consequentemente, a depuração total no plasma é aumentada e a meia-vida de eliminação é reduzida para ambos os fármacos.

Crianças
Os resultados dos diferentes estudos clínicos de farmacocinética na população pediátrica com função renal normal confirmaram que a farmacocinética dos dois componentes do **Bactropin®**, TMP e SMZ são idade-dependente nessa população. Enquanto a eliminação de SMZ-TMP é reduzida em recém-nascidos, durante os primeiros dois meses de vida, daí em diante, tanto TMP como SMZ mostram uma maior eliminação com uma maior depuração corporal e uma meia-vida de eliminação mais curta. As diferenças são mais proeminentes em lactentes jovens (> 1,7 meses até 24 meses) e diminui com o aumento da idade, em comparação com crianças pequenas (1 ano até 3,6 anos), crianças (7,5 anos e < 10 anos) e adultos (vide item Posologia e modo de usar e Posologias especiais).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Bactropin® está contraindicado nos casos de lesões graves do parênquima hepático e a pacientes com insuficiência renal grave, caracterizada pela depuração de creatinina < 15 mL/min (vide item *Posologia e Modo de Usar*).

Da mesma forma, **Bactropin®** está contraindicado a pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Bactropin® não deve ser utilizado em combinação com dofetilida (vide item *Interações medicamentosas*).
Este medicamento é contraindicado para uso por prematuros e recém-nascidos durante as primeiras seis semanas de vida.

Bula

PROFISSIONAL

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com **Bactropin®** deve ser a menor possível, especialmente em pacientes idosos.

Reações adversas graves
Embora raro, já foi descrito caso fatal relacionado com reações graves, tais como: discrasias sanguíneas, eritema exsudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e necrose hepática fulminante.

Hipersensibilidade e reações alérgicas
O tratamento deve ser descontinuado imediatamente ao primeiro sinal de aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outra reação adversa grave.
Bactropin® deve ser administrado com cautela a pacientes com história de alergia grave e asma brônquica.
Infiltrações pulmonares relatadas no contexto de alveolite eosinofílica ou alérgica podem se manifestar através de sintomas como tosse ou falta de ar. Caso esses sintomas apareçam ou se agravem inesperadamente, o paciente deve ser reavaliado e a descontinuação da terapia com **Bactropin®** deve ser considerada.

Efeitos renais
Sulfonamidas, incluindo **Bactropin®**, podem induzir aumento da diurese, particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca.
Uma monitorização do potássio sérico e da função renal é necessária em pacientes que recebem altas doses de **Bactropin®**, como é usado em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ou em pacientes com doenças subjacentes de metabolismo do potássio ou insuficiência renal e que receberam a dose padrão de **Bactropin®** ou que estão recebendo medicações que induzem hipercalemia (vide item Interações medicamentosas).

Populações especiais
Existe maior risco de reações adversas graves em pacientes idosos ou em pacientes que apresentem as seguintes condições: insuficiência hepática, insuficiência renal ou uso concomitante de outros fármacos (nesse caso, o risco pode ser relacionado à dosagem ou duração do tratamento).
Em caso de comprometimento renal, a dose deve ser ajustada (vide item Posologia e modo de usar – Posologias especiais). Pacientes com insuficiência renal grave (ou seja, com depuração da creatinina 15-30 mL/min) que estão recebendo SMZ-TMP devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de toxicidade, tais como náuseas, vômitos e hipercalemia.
A não ser em casos excepcionais, **Bactropin®** não deve ser administrado a pacientes com alterações hematológicas graves.
Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes que receberam a combinação trimetoprima com metotrexato (vide item Interações medicamentosas).

Em pacientes idosos ou em pacientes com história de deficiência de ácido fólico ou insuficiência renal, podem ocorrer alterações hematológicas indicativas de deficiência de ácido fólico. Essas alterações são reversíveis administrando-se ácido folínico.
Devido à possibilidade de hemólise, **Bactropin®** não deve ser administrado a pacientes portadores de deficiência de G6PD (desidrogenase de glicose-6-fosfato), a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas.
Como com todos os fármacos com sulfonamidas, é aconselhável ter cuidado com pacientes com porfiria ou disfunção da tireoide.
Pacientes que são acetiladores lentos podem ser mais suscetíveis a reações idiossincráticas às sulfonamidas.

Tratamento de uso prolongado
Pacientes em uso prolongado de **Bactropin®** devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento com **Bactropin®** deve ser descontinuado. Pacientes em uso prolongado de **Bactropin®** devem fazer exame de urina e avaliação da função renal (em particular, pacientes com insuficiência renal) regularmente. É necessário o monitoramento da ingestão adequada de líquidos e diurese durante o tratamento, para evitar cristalúria. Notou-se que o TMP prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isso não é significativo em pacientes fenilcetonúricos com restrição dietética apropriada.

Gravidez e lactação.
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O risco de malformações no nascimento não foi consistentemente demonstrado com terapia com cotrimoxazol (componente do **Bactropin®**) em mulheres durante o começo da gravidez. Dois grandes estudos observacionais sugeriram um aumento de 2 a 3,5 vezes do risco de aborto espontâneo em mulheres tratadas apenas com TMP e em combinação com SMZ durante o primeiro trimestre em comparação com nenhuma exposição a antibióticos ou exposição a penicilinas. Estudos em animais mostraram que doses muito elevadas de cotrimoxazol produziram malformações fetais típicas de antagonismo de ácido fólico**.**

Uma vez que tanto TMP como SMZ atravessam a barreira placentária e podem, portanto, interferir no metabolismo do ácido fólico, **Bactropin®** somente deverá ser utilizado durante a gravidez se os possíveis riscos para o feto justificarem os benefícios terapêuticos esperados. Recomenda-se que todas as gestantes, ou mulheres que pretendem engravidar recebam concomitantemente 5 mg de ácido fólico diariamente durante o tratamento com **Bactropin®**. Deve-se evitar o uso de **Bactropin®** durante o último estágio da gravidez, tanto quanto possível, devido ao risco de *kernicterus* no neonato.
Tanto TMP como SMZ são excretados no leite materno. Embora a quantidade ingerida pelo lactente seja pequena, possíveis riscos para o lactente (kernicterus, hipersensibilidade) devem ser ponderados frente aos benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

Atenção: Bactropin® suspensão (5mL) de 200 mg + 40 mg contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Até o momento, não há informações de que **Bactropin®** (sulfametoxazol e trimetoprima) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Trimetoprima é um inibidor do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2), e um inibidor fraco do CYP2C8. Sulfametoxazol é um inibidor fraco do CYP2C9.

A exposição sistêmica aos medicamentos transportados por OCT2 pode aumentar quando administrados com TMP-SMZ. Exemplos incluem a dofetilida, amantadina, memantina e lamivudina.

Dofetilida: trimetoprima e sulfametoxazol não devem ser administrados em combinação com dofetilida (vide item *Contraindicações*).

Há evidências de que trimetoprima inibe a excreção renal de dofetilida. Trimetoprima 160 mg em combinação com sulfametoxazol 800 mg, duas vezes ao dia, coadministrado com dofetilida 500 µg, duas vezes ao dia, durante quatro dias, resultou em 103% de aumento na área sob a curva concentração-tempo (ASC) de dofetilida e 93% de aumento na concentração plasmática máxima (Cmáx). Dofetilida pode causar arritmias ventriculares sérias associadas com prolongamento do intervalo QT, incluindo *torsades de pointes*, que são diretamente relacionadas com a concentração plasmática de dofetilida.

Amantadina: delírio tóxico tem sido relatado após ingestão concomitante de SMZ-TMP e amantadina. Os pacientes que receberam a amantadina ou memantina podem ter risco aumentado de efeitos adversos neurológicos, como delírios e mioclonia.

A exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelo CYP2C8 pode aumentar quando administrado com TMP e SMZ. Exemplos incluem paclitaxel, amiodarona, dapsona, repaglinida, rosiglitazona e pioglitazona.

Paclitaxel e amiodarona apresentam um estreito índice terapêutico, portanto, a administração concomitante com TMP-SMZ não é recomendada. Tanto dapsona como TMP-SMZ podem causar meta-hemoglobinemia, e, portanto, há potencial para interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Os pacientes que recebem tanto dapsona quanto TMP-SMZ devem ser monitorados quanto à ocorrência de meta-hemoglobinemia. Outras opções terapêuticas devem ser consideradas, se possível.

Os pacientes que receberam repaglinida, rosiglitazona ou pioglitazona devem ser monitorados regularmente em relação à ocorrência de hipoglicemia.

A exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 pode aumentar quando administrados em conjunto com TMP-SMZ. Exemplos incluem:

Cumarinas: varfarina, acenocoumarol, femprocumona, fenitoína. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes que recebem cumarinas.

Fenitoína: aumento de 39% na meia-vida e diminuição de 27% na taxa de depuração da fenitoína foram observados, após a administração da dose padrão de TMP-SMZ. Os pacientes que recebem fenitoína devem ser monitorados em relação à toxicidade da fenitoína

Derivados de sulfonilureia: glibenclamida, gliclazida, glipizida, clorpropamida e tolbutamida. Pacientes que recebem derivados de sulfonilureia devem ser monitorados regularmente devido ao risco de hipoglicemia.

Bactropin®, assim como outras sulfonamidas, potencializa o efeito dos hipoglicemiantes orais.

Digoxina: níveis sanguíneos elevados de digoxina podem ocorrer com terapia concomitante com **Bactropin®**, especialmente em pacientes idosos. Os níveis séricos de digoxina devem ser monitorados.

Interações farmacodinâmicas e interações de mecanismo indefinido

A taxa de incidência e a gravidade das reações adversas mielotóxicas e nefrotóxicas podem aumentar quando TMP-SMZ é administrado concomitantemente com outros medicamentos mielossupressores ou associados à disfunção renal, como análogos de nucleosídeos, tacrolimus, azatioprina ou mercaptopurina. Pacientes que recebem TMP-SMZ concomitantemente com tais medicamentos devem ser monitorados quanto à toxicidade hematológica e/ou renal.

A administração em conjunto com a clozapina, uma substância conhecida por ter um grande potencial para causar agranulocitose, deve ser evitada.

Diuréticos: aumento da incidência de trombocitopenia foi observado em pacientes idosos que recebiam concomitantemente certos diuréticos, principalmente tiazídicos. Nesses pacientes, as plaquetas devem ser monitoradas regularmente.

Metotrexato: as sulfonamidas, incluindo SMZ, podem competir com a ligação proteica e também com o transporte renal de metotrexato, aumentando, portanto, a fração do metotrexato livre e sua exposição sistêmica. Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes tratados com a combinação de trimetoprima com metotrexato (vide item *Advertências e precauções*). A trimetoprima apresenta baixa afinidade para a diidrofolato redutase humana, mas pode aumentar a toxicidade do metotrexato, especialmente na presença de fatores de risco, tais como idade avançada, hipoalbuminemia, insuficiência renal e reserva da medula óssea diminuída, e em pacientes que receberam altas doses de metotrexato. Pacientes de risco devem ser tratados com ácido fólico ou folinato de cálcio, para contrabalançar os efeitos do metotrexato sobre a hematopoiese.

Antidepressivos: a eficácia dos antidepressivos tricíclicos pode diminuir quando coadministrados com TMP-SMZ.

Pirimetamina: relatos ocasionais sugerem que os pacientes recebendo pirimetamina, como na profilaxia da malária, em doses que excedam 25 mg semanalmente podem desenvolver anemia megaloblástica, se TMP-SMZ for prescrito concomitantemente.

Devido aos efeitos poupadores de potássio de TMP-SMZ, cuidado deve ser tomado quando TMP-SMZ é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina, diuréticos poupadores de potássio e prednisolona.

Ciclosporina: deterioração reversível da função renal foi observada em pacientes tratados com TMP-SMZ e ciclosporina após transplante renal.

Influência em métodos diagnósticos

TMP-SMZ, especialmente o componente trimetoprima, pode interferir na determinação sérica do metotrexato, utilizando a técnica de ligação proteica competitiva, quando a diidrofolato redutase bacteriana for utilizada como proteína de ligação. Não ocorre nenhuma interferência, entretanto, se o metotrexato for dosado por radioimunoensaio. A presença de TMP e SMZ também pode interferir na reação de picrato alacalino de Jaffé, usada na determinação de creatinina, que resultam em aumento dos valores normais em cerca de 10%.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bactropin® comprimido e suspensão oral devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC).

Bula

PROFISSIONAL

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características do produto:
Comprimidos branco, circular e biconvexo.
Suspensão laranja claro, homogênea viscosa com odor característico de banana.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
As doses de **Bactropin®** suspensão e comprimido devem ser administradas por via oral, pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição, e com quantidade suficiente de líquido.
O frasco da suspensão de **Bactropin®** deve ser agitado antes da administração.
Posologia padrão
Crianças até 12 anos:
Os esquemas abaixo para crianças são aproximadamente equivalentes à dose diária de 6 mg de trimetoprima e 30 mg sulfametoxazol por kg de peso.
Para infecções graves, a dose apresentada para crianças pode aumentar em até 50%.

Tabela 2. Dose normal para crianças até 12 anos de idade

Idade	Dose da suspensão a cada 12 horas
	Suspensão
6 semanas a 5 meses	2,5 mL
6 meses a 5 anos	5 mL
6 anos a 12 anos	10 mL

Crianças – profilaxia de pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*.
Para crianças a dose recomendada é de 150 mg/m ^{2}/dia TMP com 750 mg/m^2/dia SMZ administrados por via oral em doses iguais divididas em duas vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos por semana. A dose diária total não deve exceder 320 mg/dia TMP e 1600 mg SMZ.
A tabela seguinte fornece orientação relativa à dosagem recomendada de acordo com a superfície corpórea, em crianças, para a profilaxia da pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*:

Tabela 3. Orientação relativa à dose recomendada para crianças para a profilaxia da pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*

Superfície corporal	Dose a cada 12 horas	
m^2	**Medidas da suspensão**	**Comprimidos**
0,26	**½ (2,5 mL)**	**-**
0,53	**1 (5mL)**	**1/2**
1,06	**2 (10 mL)**	**1**

Adultos e crianças a partir de 12 anos:
Dose habitual: 2 comprimidos de **Bactropin®** ou 20 mL de suspensão a cada 12 horas.
Dose mínima e dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias): 1 comprimido de **Bactropin®** ou 10 mL de suspensão a cada 12 horas.
Dose máxima (casos especialmente graves): 3 comprimidos de **Bactropin®** ou 30 mL de suspensão a cada 12 horas.

Duração do tratamento
Em infecções agudas, **Bactropin®** deve ser administrado por pelo menos cinco dias, ou até que o paciente esteja assintomático por pelo menos dois dias. Se a melhora clínica não for evidente após sete dias de tratamento, o paciente deve ser reavaliado.

Posologias especiais
a. Cancroide: 2 comprimidos de **Bactropin®,** duas vezes ao dia. Se não ocorrer cicatrização aparente após sete dias, um curso adicional de sete dias de tratamento deve ser considerado. Entretanto, o médico deve estar ciente de que a falha na resposta pode indicar que a doença é causada por um microrganismo resistente.
b. Gonorreia – Adultos: 5 comprimidos de **Bactropin®** duas vezes ao dia, pela manhã e à noite, em um único dia de tratamento.
c. Infecções urinárias agudas não complicadas: para mulheres com infecções urinárias não complicadas, recomenda-se dose única de 6 comprimidos de **Bactropin®**. Os comprimidos devem ser tomados, se possível à noite, após a refeição ou antes de deitar.
d. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii:* Recomenda-se até 20 mg/kg de trimetoprima e 100 mg/kg de sulfametoxazol nas 24 horas (doses iguais, fracionadas a cada seis horas), durante 14 dias.

A tabela seguinte fornece a orientação relativa ao limite superior de dosagem, por peso corpóreo, para pacientes com pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii*.

Tabela 4. Orientação relativa ao limite superior de dose para pacientes com pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii*

Peso corporal	Dose -a cada 6 horas	
kg	**Suspensão medidas (mL)**	**Comprimidos**
8	1 (5 mL)	-
16	2 (10 mL)	1
24	3 (15 mL)	1 1/2
32	4 (20 mL)	2
40	5 (25 mL)	2 1/2
48	6 (30 mL)	3
64	8 (40 mL)	4
80	10 (50 mL)	5

Para a profilaxia da pneumonia por *Pneumocistis jirovecii*, a dose recomendada para adolescentes e adultos é de 1 comprimido de **Bactropin®** ao dia.

e) Pacientes com nocardiose: a dose diária recomendada para pacientes adultos com nocardiose é de 6 – 8 comprimidos de **Bactropin®**, durante pelo menos três meses. Essa dose requer ajustes de acordo com a idade do paciente, o peso e função renal, bem como a gravidade da doença. Foi relatada a duração de tratamento de 18 meses.

Populações especiais
Pacientes idosos: pacientes idosos com função renal normal devem receber as mesmas doses que um adulto mais jovem.
Pacientes com insuficiência renal
A tabela a seguir apresenta o esquema de dose recomendada para pacientes com insuficiência renal.

Tabela 5. Dose recomendada para pacientes com insuficiência renal

Depuração de creatinina	Esquema posológico recomendado
acima de 30 mL/min	dose padrão
15 – 30 mL/min	metade da dose padrão
menos de 15 mL/min	**Bactropin®** não deve ser usado (vide item *Contraindicações*)

Pacientes em diálise
Inicialmente, os pacientes em hemodiálise devem receber uma dose normal de TMP-SMZ, seguido de meia dose adicional após cada sessão de hemodiálise. Diálise peritoneal resulta em depuração mínima do TMP e SMZ administrados. O uso de SMZ-TMP em pacientes recebendo diálise peritoneal não é recomendado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Nas doses recomendadas, **Bactropin®** é geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são as erupções cutâneas e os distúrbios gastrointestinais.
As categorias utilizadas como padrões de frequência são as seguintes:
Muito comum ≥ 1/10; comum ≥ 1/100 e <1/10; incomum ≥ 1/1.000 e <1/100; raro ≥ 1/10.000 e <1/1.000 e muito raro <1/10.000. Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Efeitos adversos relatados nos pacientes tratados com trimetoprima + sulfametoxazol

Classe de sistema orgânico	Comum	Incomum	Raro	Muito raro	Desconhecido
Distúrbios do sangue e sistema linfático			Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia (megaloblástica, hemolítica / autoimune, aplástica)	Metahemoglobinemia, agranulocitose, pancitopenia	
Distúrbios cardíacos				Miocardite alérgica	

Distúrbios congênitos e gravidez, puerpério e condições perinatais					Aborto espontâneo
Distúrbios do ouvido e labirinto				Zumbido, vertigem	
Distúrbios oculares				Uveíte	Vasculite retiniana
Desordens gastrintestinais	Náuseas, vômitos	Diarreia, colite pseudomembranosa	Glossite, estomatite		Pancreatite aguda
Distúrbios hepatobiliares	Transaminases elevadas	Bilirrubina elevada, hepatite	Colestase	Necrose hepática	Síndrome do desaparecimento do ducto biliar
Distúrbios do sistema imunológico				Reações alérgicas/ hipersensibilidade (febre, angioedema, reações anafilactoides, doença do soro)	
Infecções e infestações.		Infecções fúngicas, como candidíase			
Investigações					Hipercalemia, hiponatremia
Distúrbios de nutrição e metabolismo			Hipoglicemia		
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético				Rabdomiólise	Artralgia, mialgia
Distúrbios do sistema nervoso		Convulsões	Neuropatia (incluindo parestesia e neurite periférica)	Ataxia, meningite asséptica / sintomas como de meningite	Vasculite cerebral
Transtornos psiquiátricos			Alucinações		

Distúrbios renais e urinários	Ureia elevada, creatinina sérica elevada	Insuficiência renal	Cristalúria	Nefrite intersticial, aumento da diurese	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Infiltrações pulmonares	Vasculite pulmonar
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Erupção medicamentosa fixa, dermatite esfoliativa, erupção cutânea, exantema maculopapular, exantema morbiliforme, eritema, prurido	Urticária		Eritema multiforme, fotossensibilidade, síndrome de *Stevens Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda	
Distúrbios vasculares				Púrpura, púrpura de *Henoch- Schönlein*	Vasculite, vasculite necrotizante, granulomatose com poliangeíte, poliarterite nodosa

Descrição de eventos adversos selecionados
A maioria das alterações hematológicas observadas tem sido leve, assintomática e reversível na retirada da terapia. Como com qualquer outro medicamento, reações alérgicas podem ocorrer em pacientes com hipersensibilidade aos componentes do medicamento. As reações de pele mais comuns observadas com **Bactropin®** foram geralmente leves e rapidamente reversíveis após a retirada da medicação.

Infiltrações pulmonares relatadas no contexto da alveolite alérgica ou eosinofílica podem se manifestar através de sintomas como tosse ou falta de ar (vide item *Advertências e Precauções*).

Altas doses de TMP, como usado em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, induzem a um progressivo, mas reversível, aumento de concentração sérica de potássio em um número substancial de pacientes. Mesmo em doses recomendadas, TMP pode causar hipercalemia quando administradas a pacientes com doenças subjacentes de metabolismo do potássio ou insuficiência renal, ou que estão recebendo medicamentos que induzem hipercalemia (vide item *Advertências e Precauções*).
Foram notificados casos de hipoglicemia em pacientes não diabéticos tratados com SMZ-TMP, geralmente após alguns dias de terapia (vide item *Interações Medicamentosas*). Pacientes com deficiência de função renal, doença hepática ou desnutrição ou recebendo altas doses de TMP-SMZ estão particularmente em risco.
Vários dos pacientes com pancreatite aguda tinham doenças graves, incluindo a AIDS (síndrome de imunodeficiência adquirida).

Segurança de sulfametoxazol + trimetoprima em pacientes infectados pelo HIV.
Os pacientes portadores de HIV têm o espectro de possíveis eventos adversos similar ao espectro dos pacientes não infectados. Entretanto, alguns eventos adversos podem ocorrer com frequência maior e com quadros clínicos diferenciados.

Essas diferenças relacionam-se aos seguintes sistemas:

Classe de sistema orgânico	**Muito comum**	**Incomum**
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia	
Distúrbios gastrintestinais	Anorexia, náuseas, vômitos, diarréia.	

Distúrbios gerais e condições no local de administração	Febre (geralmente em conjunto com exantema maculopapular)	
Distúrbios hepatobiliares	Transaminases elevadas	
Investigações	Hipercalemia	Hiponatremia
Distúrbios de nutrição e metabolismo		Hipoglicemia
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Exantema maculopapular, prurido	

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sintomas
Sintomas da superdose aguda podem incluir náusea, vômito, diarreia, cefaleia, vertigens, tontura e distúrbios mentais e visuais; cristalúria, hematúria e anemia podem ocorrer em casos severos. Em superdose crônica, depressão da medula óssea, manifestada como trombocitopenia ou leucopenia e outras discrasias sanguíneas, devida à deficiência de ácido folínico, pode ocorrer.
Tratamento
Dependendo dos sintomas, recomendam-se as seguintes medidas terapêuticas: impedir absorção adicional, promoção da excreção renal por meio de diurese forçada (alcalinização da urina aumenta a eliminação de SMZ), hemodiálise (nota: diálise peritoneal não é eficaz), monitoramento hematológico e dos eletrólitos. Se ocorrer significativa discrasia sanguínea ou icterícia, deve-se instituir tratamento específico para essas condições. A administração de folinato de cálcio, por via intramuscular, de 3 a 6 mg, durante cinco a sete dias, pode contrabalançar os efeitos da TMP na hematopoiese.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS
Reg. MS 1.4381.0006
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra
CRF-MG 10.883

Fabricado por:
CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Av. Coronel Armando Rubens Storino, 2750
Pouso Alegre/MG - CEP: 37558-608
CNPJ 02.814.497/0002-98

Registrado por:
CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Rua Engenheiro Prudente,121 - São Paulo/SP
CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Comercializado por:
1FARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Engenheiro Prudente,119 – CEP: 01550-000
São Paulo/SP – CNPJ 48.113.906/0001-49

Indústria Brasileira
®Marca Registrada
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)
0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Bula

PROFISSIONAL

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	N° do expediente	Assunto	Data do Expediente	N° do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/10/2014	0907060/14-5	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	0907060/14-5	10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	. Para quê este medicamento é indicado? .Como este medicamento funciona? .Quando não devo usar este medicamento? .O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? . o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações . Resultados de eficácia	VP/VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML + 8 MG/ML X 100 ML

Bula

PROFISSIONAL

							. Características farmacológicas . Contra – indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose		
09/03/2015	0207809/15-1	10756 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	09/03/2015	0207809/15-1	10756 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação a intercambialidade	09/03/2015	. Apresentação . Composição . Onde, como e por quanto posso guardar este medicamento?	VP/VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML + 8 MG/ML X 100 ML
03/02/17	0188904174	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML + 8 MG/ML X 100 ML
16/02/2017	0263294172	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	* IDENTIFICAÇÃO * INFORMAÇÕES AO PACIENTE * 8. Quais os males que este medicamento pode me	VP/VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

							causar?		
06/03/2017	0354729/17-9	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2017	0354729/17-9	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2017	* IDENTIFICAÇÃO * INFORMAÇÕES AO PACIENTE DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 E 200 MG / 5 ML + 40 MG / 5 ML FR C/ 100 ML
07/02/2018	0102213/18-0	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2018	0102213/18-0	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2018	3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar DIZERES LEGAIS	VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 e 200 MG / 5 ML + 40 MG / 5 ML FR C/ 100 ML
18/02/2019	0152079/19-2	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2019	0152079/19-2	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 e 200 MG / 5 ML + 40 MG / 5 ML FR C/ 100 ML
11/04/2019	0328552/19-9	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2019	0328552/19-9	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 e 200 MG / 5 ML + 40 MG / 5 ML FR C/ 100 ML
11/07/2019	0607124/19-4	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	11/07/2019	0607124/19-4	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	11/07/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

		60/12			60/12				e 200 MG / 5 ML + 40 MG / 5 ML FR C/ 100 ML
11/03/2020	-	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	1.INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAUÇÕES 7. CUIDADOS E ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 e 200 MG / 5 ML + 40 MG / 5 ML FR C/ 100 ML