

# Espectroprima

(Sulfametoxazol + Trimetoprima)

**Prati-Donaduzzi**

Suspensão

40 mg/mL + 8 mg/mL

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### espectroprima

Sulfametoxazol

Trimetoprima

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

## APRESENTAÇÕES

Suspensão de 40 mg/mL + 8 mg/mL em embalagem com 1 ou 50 frascos de 50 mL, 60 mL ou 100 mL acompanhados de copo-medida.

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 SEMANAS DE VIDA

## COMPOSIÇÃO

### Cada mL da suspensão contém:

sulfametoxazol..... 40 mg

trimetoprima..... 8 mg

veículo q.s.p..... 1 mL

Excipientes: goma xantana, metilparabeno, propilparabeno, sacarose, aroma artificial de morango, polissorbato 80, álcool etílico e água purificada.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Espectroprima somente deve ser usado quando o benefício do tratamento superar qualquer risco possível; considerações devem ser feitas quanto ao agente bacteriano efetivo. Como a suscetibilidade da bactéria *in vitro* varia geograficamente e com o tempo, a situação local deve ser considerada quando se seleciona uma antibioticoterapia.

Espectroprima 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 *Pneumocystis jirovecii* em adultos e crianças. Otite média em crianças, quando há boas razões para se preferir essa combinação a um antibiótico simples;

**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 gastrointestinais:** 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, shigelose (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, actinomicetoma.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Sulfametoxazol + trimetoprima mostra-se eficaz 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). Este medicamento, também se mostra eficaz na bronquite crônica agudizada (Pines et al., 1969).

Sulfametoxazol + trimetoprima é considerado medicamento 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 tem eficácia similar 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 tem eficácia similar 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 demonstrou ser tão eficaz 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 é efetivo 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, mostrou-se tão eficaz 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 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 antiinfeciosos.* 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

Espectroprima contém dois componentes ativos, sulfametoxazol e trimetoprima, agindo sinergicamente pelo bloqueio sequencial de duas enzimas que catalisam estágios sucessivos da biossíntese do ácido fólico no microrganismo. Esse mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida *in vitro* em concentrações nas quais as substâncias individualmente são apenas bacteriostáticas. Adicionalmente, Espectroprima 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 Espectroprima *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 lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumanni*), *Aeromonas hydrophila*.

#### **Microrganismos resistentes (CIM > 160 mg/L)\***

\* Equivalente ao SMZ.

*Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*. A prevalência local de resistência a Espectroprima entre as bactérias pertinentes à infecção tratada deve ser conhecida quando Espectroprima 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 Espectroprima pode ser determinada por métodos padronizados, tais como os testes de disco ou de diluição recomendados pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS*.

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

**Tabela 1. Critérios para sensibilidade recomendados pelo NCCLS**

	Teste de disco *	Teste de diluição *	
	Diâmetro da zona de inibição (mm)	CIM (µg/mL)	
		TMP	SMZ
<b>Sensível</b>	≥ 16	≤ 2	≤ 38
<b>Parcialmente sensível</b>	11 - 15	4	76
<b>Resistente</b>	≤ 10	≥ 8	≥ 152

\* Disco: 1,25 µg TMP (trimetoprima) e 23,75µg SMZ (sulfametoxazol).

\*\* TMP (trimetoprima) e SMZ (sulfametoxazol) em uma proporção de 1 para 19.

#### 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 os 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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e lactação**).

**Metabolismo:** cerca de 20% da dose de TMP é metabolizada. As isoenzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo oxidativo de TMP não foram identificadas. Os principais metabólitos de TMP são os derivados óxido 1 e 3 e hidróxi 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 catalisado 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 quarto da dose de 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:** as meias-vidas de TMP e SMZ não são significativamente alteradas nos pacientes idosos com função renal normal.

**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. Portanto, a dose de TMP-SMZ deve ser reduzida proporcionalmente à diminuição da taxa de filtração glomerular nesta população de pacientes.

**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. Conseqüentemente, a depuração total no plasma é aumentada e a meia-vida de eliminação é reduzida para ambos os fármacos.

**Crianças e adolescentes:** em crianças de 1 a 9 anos a depuração plasmática total de TMP é cerca de três vezes maior do que em adultos. Como consequência, a meia-vida de TMP em crianças é menor do que metade da observada em adultos. Observações semelhantes foram feitas para sulfametoxazol.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Espectroprima está contraindicado nos casos de lesões graves do parênquima hepático e em pacientes com insuficiência renal grave, caracterizada pela depuração de creatinina < 15 mL/min (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Espectroprima está contraindicado aos pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Espectroprima não deve ser utilizado em combinação com dofetilida (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Este medicamento é contraindicado para uso por prematuros e recém-nascidos durante as primeiras seis semanas de vida.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com Espectroprima 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.

Espectroprima 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 Espectroprima deve ser considerada.

##### Efeitos renais

Sulfonamidas, incluindo Espectroprima, 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 Espectroprima 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 Espectroprima ou que estão recebendo medicações que induzem hipercalemia (vide **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 **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, Espectroprima 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 **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 fólico.

Devido à possibilidade de hemólise, Espectroprima 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 porfíria 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 Espectroprima devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento com este medicamento deve ser descontinuado.

Pacientes em uso prolongado de Espectroprima 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 sulfametaxazol + trimetoprima (componente do Espectroprima) 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 sulfametaxazol + trimetoprima 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, Espectroprima 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 a 10 mg de ácido fólico diariamente durante o tratamento com Espectroprima. Deve-se evitar o uso de Espectroprima 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 diabéticos: contém açúcar.**

**Até o momento, não há informações de que este medicamento 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 + sulfametoxazol não devem ser administrados em combinação com dofetilida (vide **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 ( $C_{máx}$ ). 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 um 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:** um 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.

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

**Digoxina:** níveis sanguíneos elevados de digoxina podem ocorrer com terapia concomitante com Espectroprima, 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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). A trimetoprima apresenta baixa afinidade para a desidrofolato-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 alcalino de Jaffé, usada na determinação de creatinina, que resultam em aumento dos valores normais em cerca de 10%.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

**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.**

Este medicamento apresenta-se na forma de uma suspensão, de coloração branca, com aroma e sabor característicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

Este medicamento deve ser administrado por via oral, pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição, e com quantidade suficiente de líquido.

**Agite bem antes de usar.**

### Posologia padrão

#### Crianças abaixo de 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 abaixo de 12 anos de idade**

Idade	Dose da suspensão a cada 12 horas (volume)
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<sup>2</sup>/dia TMP com 750 mg/m<sup>2</sup>/dia SMZ administrada por via oral em doses iguais divididas em duas vezes ao dia, durante três 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 dose 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 (m <sup>2</sup> )	Dose a cada 12 horas (volume)
0,26	1/2 (2,5 mL)
0,53	1 (5 mL)
1,06	2 (10 mL)

#### Adultos e crianças a partir de 12 anos

**Dose habitual:** 20 mL de Espectroprima suspensão a cada 12 horas.

**Dose mínima e dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias):** 10 mL de Espectroprima suspensão a cada 12 horas.

**Dose máxima (casos especialmente graves):** 30 mL de Espectroprima suspensão a cada 12 horas.

#### Duração do tratamento

Em infecções agudas, Espectroprima 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

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

#### 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	Espectroprima não deve ser usado (vide <b>CONTRAINDICAÇÕES</b> )

#### Pacientes em diálise

Após administração da dosagem normal, doses de 1/2 ou 1/3 da dosagem original devem ser administradas a cada 24 – 48 horas. 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, Espectroprima 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  $\geq 1/10$ ; comum  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ; incomum  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000$  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

##### Distúrbios do sangue e sistema linfático

**Raro:** leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia (megaloblástica, hemolítica / autoimune, aplástica).

**Muito raro:** metahemoglobinemia, agranulocitose, pancitopenia.

**Distúrbios cardíacos**

**Muito raro:** miocardite alérgica.

**Distúrbios congênitos e gravidez, puerpério e condições perinatais**

**Desconhecido:** aborto espontâneo.

**Distúrbios do ouvido e labirinto**

**Muito raro:** zumbido, vertigem.

**Distúrbios oculares**

**Muito raro:** uveíte

**Desconhecido:** vasculite retiniana.

**Desordens gastrintestinais**

**Comum:** náuseas, vômitos.

**Incomum:** diarreia, colite pseudomembranosa.

**Raro:** glossite, estomatite.

**Desconhecido:** pancreatite aguda.

**Distúrbios hepatobiliares**

**Comum:** transaminases elevadas.

**Incomum:** bilirrubina elevada, hepatite.

**Raro:** colestase.

**Muito raro:** necrose hepática.

**Desconhecido:** síndrome do desaparecimento do ducto biliar.

**Distúrbios do sistema imunológico**

**Muito raro:** reações alérgicas/hipersensibilidade (febre, angioedema, reações anafilactoides, doença do soro).

**Infecções e infestações**

**Incomum:** infecções fúngicas, como candidíase.

**Investigações**

**Desconhecido:** hipercalemia, hiponatremia.

**Distúrbios de nutrição e metabolismo**

**Raro:** hipoglicemia.

**Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético**

**Muito raro:** rabdomiólise.

**Desconhecido:** artralgia, mialgia.

**Distúrbios do sistema nervoso**

**Incomum:** convulsões.

**Raro:** neuropatia (incluindo parestesia e neurite periférica).

**Muito raro:** ataxia, meningite asséptica / sintomas como de meningite.

**Desconhecido:** vasculite cerebral.

**Transtornos psiquiátricos**

**Raro:** alucinações.

**Distúrbios renais e urinários**

**Comum:** ureia elevada, creatinina sérica elevada.

**Incomum:** insuficiência renal.

**Raro:** cristalúria.

**Muito raro:** nefrite intersticial, aumento da diurese.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino**

**Muito raro:** infiltrações pulmonares.

**Desconhecido:** vasculite pulmonar.

**Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo**

**Comum:** erupção medicamentosa fixa, dermatite esfoliativa, erupção cutânea, exantema maculo-papular, exantema morbiliforme, eritema, prurido.

**Incomum:** urticária.

**Muito raro:** eritema multiforme, fotossensibilidade, Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

**Distúrbios vasculares**

**Muito raro:** púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein.

**Desconhecido:** 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 Espectroprima 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 **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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Foram notificados casos de hipoglicemia em pacientes não diabéticos tratados com SMZ-TMP, geralmente após alguns dias de terapia (vide **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.

#### **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

**Muito comum:** leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia.

#### **Distúrbios gastrintestinais**

**Muito comum:** anorexia, náuseas, vômitos, diarreia.

#### **Distúrbios gerais e condições no local de administração**

**Muito comum:** febre (geralmente em conjunto com exantema maculopapular).

#### **Distúrbios hepatobiliares**

**Muito comum:** transaminases elevadas.

#### **Investigações**

**Muito comum:** hipercalemia.

**Incomum:** hiponatremia.

#### **Distúrbios de nutrição e metabolismo**

**Incomum:** hipoglicemia.

#### **Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo.**

**Muito comum:** exantema maculopapular, prurido.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), 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 fólico, 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.**

## **DIZERES LEGAIS**

**MS - 1.2568.0021**

**Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi**

**CRF-PR 5842**

### **Registrado e fabricado por:**

**PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA**

**Rua Mitsugoro Tanaka, 145**

**Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR**

CNPJ 73.856.593/0001-66  
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor  
0800-709-9333  
cac@pratidonaduzzi.com.br  
www.pratidonaduzzi.com.br

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

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



**Anexo B**  
**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	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL
27/08/2018	0841688/18-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL
31/03/2017	0517011/17-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL
06/08/2016	2157739/16-1	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	INFORMAÇÕES AO PACIENTE 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL
31/05/2016	1849325/16-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	-	-	-	-	INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS	VPS	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL

		alteração de texto de Bula – RDC 60/12					FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
25/05/2016	1821149/16-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12.	-	-	-	-	INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL
05/03/2015	0199227/15-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12.	-	-	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	Suspensão 40 mg/mL + 8 mg/mL