

200 x 150 mm

teratogenicidade em seres humanos. Uma vez que tanto TM como SMZ atravessam a barreira placentária e podem, portanto, interferir com o metabolismo do ácido fólico, o medicamento somente deverá ser utilizado durante a gravidez se os possíveis riscos para o feto justificarem os benefícios terapêuticos esperados. Recomenda-se que toda mulher grávida, ao ser tratada com sulfametoxazol + trimetoprima, receba concomitantemente 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente. Deve-se evitar o uso de sulfametoxazol + trimetoprima durante o último estágio da gravidez tanto quanto possível devido ao risco de kernicterus no neonato. Tanto TM como SMZ passam para o leite materno. Embora a quantidade ingerida pelo lactante seja pequena, recomenda-se que os possíveis riscos para o lactante (kernicterus, hipersensibilidade) sejam cuidadosamente avaliados frente aos benefícios terapêuticos esperados para o lactante.

Interações medicamentosas

Aumento da incidência de trombocitopenia com púrpura tem sido observado em pacientes idosos que estão sendo tratados concomitantemente com diuréticos, principalmente furozímidos. Tem sido descrito que sulfametoxazol + trimetoprima pode aumentar o tempo de protrombina de pacientes em uso de anticoagulantes tipo varfarina. Esta interação deve ser lembrada quando da administração de sulfametoxazol + trimetoprima a pacientes sob terapêutica anticoagulante. Em tais casos, o tempo de coagulação deve ser novamente determinado.

O sulfametoxazol + trimetoprima pode inibir o metabolismo hepático de fenitoína.

Pode haver aumento dos níveis séricos de digoxina concomitantemente ao tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima, especialmente em idosos, fazendo com que os níveis de digoxina devam ser monitorados.

Após administração de sulfametoxazol + trimetoprima em doses habituais, tem sido observado 39% de aumento de meia-vida e 27% de diminuição no clearance da fenitoína. Se os dois fármacos são administrados simultaneamente é importante estar atento para um possível efeito excessivo da fenitoína.

As sulfonamidas, incluindo sulfametoxazol, podem deslocar o metotrexato dos pontos de ligação das proteínas plasmáticas aumentando assim a concentração de metotrexato livre.

O sulfametoxazol + trimetoprima pode afetar a dose necessária de hipoglicemiantes.

Relatos ocasionais sugerem que pacientes em uso de pirimetamina para profilaxia da malária em doses superiores a 25 mg/semana, podem desenvolver anemia megaloblástica se o sulfametoxazol + trimetoprima for usado concomitantemente.

Distúrbio reversível da função renal, manifestado por creatinina sérica aumentada, tem sido observado em pacientes tratados com TM + SMZ e ciclosporina após transplante renal. Esse efeito combinado é provavelmente devido ao componente trimetoprima.

Um decréscimo reversível do clearance da creatinina pode ser observado em pacientes com função renal normal, o que provavelmente se deve à inibição reversível da secreção tubular de creatinina.

Níveis aumentados de SMZ no sangue podem ocorrer em pacientes que estiverem recebendo indometacina concomitantemente.

A eficácia dos anti-depressivos tricíclicos pode diminuir se co-administrados ao sulfametoxazol + trimetoprima. Sulfametoxazol + trimetoprima como outras drogas contendo sulfonamidas, potencializa o efeito de agentes hipoglicemiantes orais.

Interações alimentares

Pacientes recebendo sulfametoxazol + trimetoprima devem ser prevenidos que uma reação do tipo dissulfiram (rubor, sudorese, palpitações, sonolência) pode ocorrer com a ingestão concomitante de etanol.

Reações adversas a medicamentos

Os seguintes efeitos adversos tem sido descritos (em ordem de frequência):

Efeitos colaterais gastrintestinais: náusea (com ou sem vômito), estomatite, diarreia, raros casos de hepatite e casos isolados de enterocolite pseudomembranosa. Casos de pancreatite aguda tem sido relatados em pacientes tratados com sulfametoxazol + trimetoprima, sendo que vários destes pacientes estavam com doenças muito graves, incluindo pacientes portadores de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

"Rashes" cutâneos induzidos por sulfametoxazol + trimetoprima: são geralmente leves e rapidamente reversíveis após suspensão da medicação. Como ocorre com muitas outras drogas o uso de sulfametoxazol + trimetoprima tem sido em alguns casos, relacionado ao surgimento de eritema multiforme, fotossensibilidade de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Casos raros de comprometimento renal e insuficiência renal (p.ex. nefrite intersticial) e cristalúria foram reportados. Sulfonamidas incluindo o sulfametoxazol + trimetoprima, podem levar a diurese aumentada, particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca. A maioria das alterações hematológicas observadas são leves e assintomáticas, sendo reversíveis com a suspensão da medicação.

As alterações mais comumente observadas foram leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Muito raramente podem ocorrer agranulocitose, anemias megaloblástica, hemolítica ou aplásica, pancitopenia ou púrpura.

Como ocorre com qualquer outra droga, podem aparecer reações

Armazenagem

Mantém à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

"AGITE BEM ANTES DE USAR"

Registro M.S. nº 1.0235.1048
Fórm. Resp.: Dr. Ronaldo Caza de Dio
CRF-SP nº 19.710

EMS S/A

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ: 57.507.378/0008-05
INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

"Lote, fabricação e validade: vide cartucho"

SAC 0800-191914
www.ems.com.br

0894/22

sulfametoxazol + trimetoprima



Forma farmacêutica e apresentações

Suspensão oral. Embalagem contendo frasco com 50 ou 100 ml.

Via de administração: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml da suspensão contém:

sulfametoxazol 200 mg
trimetoprima 40 mg
veículo* q.s.p. 5 ml

* (carmelose sódica + celulose microcristalina, polissorbitato 80, simeticona, sacarina sódica, propilparabeno, metilparabeno, glicerol, essência de cereja, essência de caramelo, corante vermelho bordeaux, ciclamato de sódio, álcool etílico, ácido cítrico, água purificada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do Medicamento: sulfametoxazol + trimetoprima é uma associação de antibióticos com ação bactericida.

Indicações do Medicamento: Este medicamento está indicado no tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à associação trimetoprima-sulfametoxazol, tais como:

- Infecções do trato respiratório altas e baixas: exacerbações agudas de quadros crônicos de bronquite, bronquiectasia; faringite, sinusite, otite média aguda em crianças, tratamento de profilaxia (primária e secundária) da Pneumonia por *Pneumocystis carinii* em adultos e crianças.
- Infecções do trato urinário e renal: cistites agudas e crônicas, pielonefrites, uretrites, prostatites.
- Infecções genitais em ambos os sexos, inclusive uretrite gonocócica.

- Infecções gastrintestinais, incluindo febre tifóide e paratífide, e tratamento dos portadores, cólera (como medicação conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos), diarreia dos viajantes causada pela *Escherichia coli*, shigelose.
- Infecções da pele e tecidos moles: piodermite, furúnculos, abscessos e feridas infectadas.
- Outras funções bacterianas: osteomielite aguda e crônica, brucelose aguda, nocardiose, blastomicose sul-americana.

Riscos do Medicamento: Seu uso é contraindicado em pacientes que apresentem problemas hepáticos ou insuficiência renal e com história de hipersensibilidade a sulfonamida ou trimetoprima.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

***Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas."**

Modo de Uso:

Adultos e crianças acima de 12 anos:

- 20 ml da suspensão a cada 12 horas.

Dose mínima e dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias):

- 10 ml da suspensão a cada 12 horas.

Dose máxima (casos especialmente graves):

- 30 ml da suspensão a cada 12 horas

Crianças abaixo de 12 anos:

- 6 semanas a 5 meses: medida da suspensão pediátrica (2,5 ml) a cada 12 horas.

- 6 meses a 5 anos: medida da suspensão pediátrica (5 ml) a cada 12 horas.

- 6 a 12 anos: 1 medida da suspensão pediátrica (10 ml) a cada 12 horas.

A posologia acima indicada corresponde aproximadamente a dose diária média de 6 mg de trimetoprima e 30 mg de sulfametoxazol por Kg de peso. Nas infecções graves a dosagem recomendada pode ser aumentada em 50%.

Posologias especiais:

a) Pneumonia por *Pneumocystis carinii*: Recomenda-se até 20 mg/kg de trimetoprima e 100 mg/kg de sulfametoxazol nas 24 horas (doses iguais fracionadas a cada 6 horas) durante 14 dias.

b) Pacientes com insuficiência renal

Clearance de creatinina	Esquema posológico recomendado
Acima de 30 mL/min	Posologia padrão
15 – 30 mL/min	Metade da posologia padrão
Menos de 15 mL/min	Não é recomendável o uso deste medicamento

c) Profilaxia da Pneumonia por *Pneumocystis carinii*: A dose recomendada para crianças é de 150 mg/m²/dia de TM com 750 mg/m²/dia de SMZ, por via oral, em duas doses equivalentes por dia, durante três por semana. A dose total não deverá exceder 320 mg de TM e 1600 de SMZ.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

O número do lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento.

Reações Adversas: Podem ocorrer sintomas como náuseas, estomatite, diarreia, raros casos de hepatite e casos isolados de enterocolite pseudomembranosa.

Conduta em Caso de Superdose: em casos de superdose, recomenda-se a lavagem gástrica, êmese, excreção renal através de diurese forçada, hemodíálise.

Cuidados de Conservação e Uso: Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

BU-1537/LAETUS 369

200 x 150 mm

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

A associação (sulfametoxazol + trimetoprima) contém dois componentes ativos, que agindo sinergicamente, bloqueiam duas enzimas que catalizam estágios sucessivos na biossíntese do ácido fólico no microorganismo. Este mecanismo usualmente produz uma atividade bactericida *in vitro* em concentrações que são apenas bacteriostáticas para cada um dos componentes, se usados isoladamente. Além disso, sulfametoxazol + trimetoprima é frequentemente eficaz contra germes que são resistentes a um de seus componentes. Devido ao seu mecanismo de ação o risco de resistência bacteriana é minimizado. O efeito antibacteriano do sulfametoxazol + trimetoprima *in vitro* atinge um amplo espectro de germes patogênicos Gram-positivos e Gram-negativos.

Germes geralmente sensíveis (CIM = concentração inibitória mínima < 80 mg/l):

- Cocos: *Staphylococcus aureus* (meticilina e meticilina-resistentes, *Staphylococcus* spp. (coagulase negativa), *Streptococcus b-hemolíticos* (Grupos A e B), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* não b-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae* (penicilina-sensíveis, penicilina resistentes), *Staphylococcus aureus*.

- Bastonetes Gram-negativos: *Haemophilus influenzae* (b-lactamase positivos, b-lactamase negativos), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, outras *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Havnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, outras *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, outras *Providencia* spp., *Salmonella enteritidis*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, outras *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.

- Diversos bastonetes Gram-negativos: *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitis*, *Cedexia* spp., *Edwardsiella tarda*, *Cluyveria* spp., *Acinetobacter iwoffi*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*.

Baseado em experiência clínica, os seguintes germes devem também ser considerados como sensíveis: *Brucella*, *Chlamydia trachomatis*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*.

Germes parcialmente sensíveis (CIM = 80-160 mg/l): *Xanthomonas maltophilia* (anteriormente denominado *Pseudomonas maltophilia*).

Germes resistentes (CIM > 160 mg/l):

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

No caso de infecções causadas por germes parcialmente sensíveis, recomenda-se um teste de sensibilidade para que se exclua qualquer resistência.

A sensibilidade ao sulfametoxazol + trimetoprima pode ser determinada por métodos padronizados tais como os testes de difusão com disco ou testes de diluição recomendados pelo "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS). Os seguintes parâmetros para susceptibilidade são recomendados pelo NCCLS:

	teste de disco**	teste de diluição** CIM (mg/mL)
	diâmetro da zona de inibição (mm)	trimetoprima sulfametoxazol
sensível	≥ 16	≤ 2
parcialmente sensível	11 - 15	≤ 38
resistente	≤ 10	76
		≥ 152

Disco: 1,25 mg trimetoprima e 23,75 mg sulfametoxazol

** trimetoprima e sulfametoxazol em uma proporção de 1 a 20

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas da trimetoprima TM e do sulfametoxazol (SMZ) são muito semelhantes.

Absorção

Após administração oral, TM e SMZ são rápida e quase completamente absorvidos na porção superior do trato gastrointestinal. Após dose única de 160 mg de TM + 800 mg de SMZ, picos de concentração plasmática de 1,5

– 3 mg/ml para TM e 40 – 80 mg / ml para SMZ são obtidos dentro de 1 a 4 horas. Se a administração for repetida a cada 12 horas, a concentração estabiliza-se neste nível.

Distribuição

O volume de distribuição da TM é cerca de 130 litros e do SMZ é cerca de 20 litros.

Nas concentrações acima mencionadas, 42 – 46% de TM e 66% de SMZ ligam-se às proteínas plasmáticas. Estudos em animais e no homem tem demonstrado que a difusão do sulfametoxazol + trimetoprima nos tecidos é boa. Grandes quantidades de TM e pequenas quantidades de SMZ passam da corrente sanguínea para os líquidos intersticiais e outros líquidos orgânicos extravasculares. Entretanto, em associação, as concentrações de TM e SMZ são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a maioria dos germes patogênicos.

Em seres humanos , TM e SMZ foram detectados na placenta fetal, no sangue do cordão umbilical, líquido amniótico e tecidos fetais (fígado, pulmão), o que indica que ambas as substâncias atravessam a barreira placentária. Em geral, concentrações fetais de TM são similares e as SMZ são menores do que as concentrações detectadas na mãe. Ambas as substâncias são excretadas pelo leite materno. Concentrações no leite materno são similares TM ou mais baixas (SMZ, do que as concentrações no plasma materno.

Metabolismo

Aproximadamente 50 a 70% da dose de TM e 10 – 30% da dose de SMZ são excretadas inalteradas. Os principais metabólitos de TM são os derivados óxidos 1 e 3 e hidróxi 3' e 4' , alguns metabólitos são ativos. SMZ é metabolizado no fígado, predominantemente por acetilação N4 e , em uma menor extensão, por conjugação de glucuronídeos; os metabólitos são inativos.

As meia-vidas dos dois componentes são muito semelhantes (em média de 10 horas para TM e 11 horas para SMZ).

Eliminação

Ambas as substâncias, assim como seus metabólitos, são eliminadas quase exclusivamente por via renal através de filtração glomerular e secreção tubular, o que determina concentrações urinárias das substâncias ativas consideravelmente mais altas do que a concentração no sangue. Apenas uma pequena parte das substâncias é eliminada por via fecal.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

A eliminação pode ser prolongada no idoso e nos pacientes com comprometimento renal grave, o que requer ajuste da posologia nesses casos.

Indicações

Este medicamento está indicado no tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à associação trimetoprima-sulfametoxazol, tais como:

- Infecções do trato respiratório altas e baixas: exacerbações agudas de quadros crônicos de bronquite,

bronquite astmática , faringite, sinusite, otite média aguda em crianças, tratamento de profilaxia (primária e secundária) da Pneumonia por *Pneumocystis carinii* em adultos e crianças.

- Infecções do trato urinário e renais: cistites agudas e crônicas, pielonefrites, uretrites, prostatites.

- Infecções genitais em ambos os sexos, inclusive uretrite gonocócica.

- Infecções gastrointestinais , incluindo febre tifóide e paratífóide, e tratamento dos portadores, cólera (como medida conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos), diarreia dos viajantes causada pela *Escherichia coli*, shigelose.

- Infecções da pele e tecidos moles: piodermite, furunculose, abscessos e feridas infectadas.

- Outras funções bacterianas: osteomielite aguda e crônica, brucelose aguda, nocardiose, blastomicose sul-americana.

Contraindicações

A trimetoprima-sulfametoxazol está contraindicada nos casos de lesões graves do parênquima hepático e em pacientes com insuficiência grave quando não se pode determinar regularmente a concentração plasmática. Da mesma forma, está contraindicado aos pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou à trimetoprima. Não deve ser administrado a prematuros e recém-nascidos durante as primeiras 6 semanas de vida.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Mantêr à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento destina-se a uso oral.

O número do lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento.

Posologia

Adultos e crianças acima de 12 anos:

- 20 ml da suspensão a cada 12 horas.

Dose mínima é dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias):

- 10 ml da suspensão a cada 12 horas.

Dose máxima (casos especialmente graves):

- 30 ml da suspensão a cada 12 horas

Crianças abaixo de 12 anos:

- 6 semanas a 5 meses: medida da suspensão pediátrica (2,5 ml) a cada 12 horas.

- 6 meses a 5 anos: medida da suspensão pediátrica (5 ml) a cada 12 horas.

- 6 a 12 anos: 1 medida da suspensão pediátrica (10 ml) a cada 12 horas.

A posologia acima indicada corresponde aproximadamente à dose diária média de 6 mg de trimetoprima e 30 mg de sulfametoxazol por Kg de peso. Nas infecções graves a dosagem recomendada pode ser aumentada em 50%.

Posologias especiais:

c) Pneumonia por *Pneumocystis carinii*: Recomenda-se até 20 mg/kg de trimetoprima e 100 mg/kg de sulfametoxazol nas 24 horas (doses iguais fracionadas a cada 6 horas) durante 14 dias.

d) Pacientes com insuficiência renal

Clearance de creatinina	Esquema posológico recomendado
Acima de 30 mL/min	Posologia padrão
15 – 30 mL/min	Metade da posologia padrão
Menos de 15 mL/min	Não é recomendável o uso deste medicamento

c) Profilaxia da Pneumonia por *Pneumocystis carinii*: A dose recomendada para crianças é de 150 mg/m²/dia de TM com 750 mg/m²/dia de SMZ, por via oral, em duas doses equivalentes por dia, durante três por semana. A dose total não deverá exceder 320 mg de TM e 1600 de SMZ.

Advertências

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 outras drogas (em cada caso, o risco pode ser relacionado à dosagem ou duração do tratamento). Êxito letal, embora raro, tem sido descrito relacionado com reações graves, tais como discrasias sanguíneas, eritema exsudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e necrose hepática fulminante.

Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima, deve ser a menor possível, especialmente em pacientes idosos. Em caso de comprometimento renal, a posologia deve ser ajustada conforme descrito no item "Posologias especiais".

Pacientes em uso prolongado de sulfametoxazol + trimetoprima, devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento deve ser suspenso.

A não ser em casos excepcionais, o medicamento não deve ser administrado a pacientes com sérias alterações hematológicas.

O sulfametoxazol + trimetoprima, tem sido ocasionalmente administrado a pacientes sob uso de agentes citotóxicos para o tratamento de leucemia, sem que apresente qualquer evidência de efeitos adversos sobre a medula óssea ou sangue periférico.

Devido à possibilidade de hemólise, o medicamento 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.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente ao primeiro sinal de "rash" cutâneo ou qualquer outra reação adversa séria.

Deve ser administrado com cautela a pacientes com história de alergia severa ou asma brônquica.

Nos 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. Estas alterações são reversíveis administrando-se ácido fólico.

Paciente em uso prolongado de sulfametoxazol + trimetoprima (em particular, pacientes com insuficiência renal) devem fazer exame de urina e avaliação da função renal regularmente. Adequada administração de líquidos e eliminação urinária devem ser asseguradas durante o tratamento para prevenir cristalização.

Como com todas as drogas contendo sulfonamidas, recomenda-se cuidado em pacientes com Porfria ou disfunção tireoidiana.

Gravidez e lactação

Experimentos em animais com doses bastante elevadas de TM e SMZ apresentaram malformações fetais típicas de antagonismo de ácido fólico. Com base em relatórios efetuados em mulheres grávidas, revisão de literatura e relatórios espontâneos de malformações, o uso de sulfametoxazol + trimetoprima, parece não apresentar risco de