



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



BACTROPIN

sulfametoxazol + trimetoprima

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO
400 MG + 80 MG

SUSPENSÃO ORAL
40 MG/ML + 8 MG/ML



Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bactropin
sulfametoxazol + trimetoprima

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 400 mg + 80 mg: embalagem com 20 comprimidos.
Suspensão oral de 40 mg + 8 mg: frasco com 100 mL.

VIA ORAL

Comprimidos: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS**

Suspensão oral: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR 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, amidoglicolato de sódio e álcool etílico.

Cada mL contém:

sulfametoxazol..... 40 mg

trimetoprima..... 8 mg

Excipientes*q.s.p.:..... 1 mL

*sacarose, álcool etílico, aromas de banana e morango, corante amarelo de tartrazina, corante vermelhoponceaux, 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. Como a suscetibilidade da bactéria *in vitro* varia geograficamente e com o tempo, a situação local deve ser considerada quando se seleciona uma antibioticoterapia.

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 *Pneumocystis carinii* 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 paratifioide, 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: piôdermite, furúnculos, abscessos e feridas infectadas;
- Outras infecções bacterianas 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.

Infecções do trato respiratório

Exacerbação aguda de bronquite crônica e otite média em crianças, quando há evidência de sensibilidade ao SMZ-TMP e uma boa razão para preferir essa combinação a um antibiótico simples nas duas indicações.

Tratamento e profilaxia (primária e secundária) da Pneumonia por *Pneumocystis carinii* em adultos e crianças.

Infecções do trato urogenital

Infecções do trato urinário, uretrites gonocócicas e cancroide.

Infecções do trato gastrointestinal

Febre tifoide e paratifoide, shigelose (cepas susceptíveis de *Shigella flexneri* e *Shigella sonnei*, quando a terapia antibacteriana é indicada) diarreia dos viajantes causada por *Escherichia coli* enterotoxigênica e cólera (como medida conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos).

Outras infecções bacterianas

Infecções causadas por uma ampla variedade de organismos (possivelmente tratamento em combinação com outros antibióticos), por exemplo, brucelose, osteomielite aguda e crônica, nocardiose, actinomicetoma, blastomicose sul-americana e septicemia.

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. carinii* 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 eficácia 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 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 prostáticas 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 gonoco 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 (Ansdel *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 initial management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial 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, Poremski 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

Sulfametoaxazol 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** são frequentemente eficazes contra organismos que são resistentes a um dos seus dois componentes. Devido ao seu mecanismo de ação, o risco de resistência bacteriana é minimizado.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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* (beta lactamase positivo, beta lactamase 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 carinii*, *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. 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** são prescritos 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 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**	
		CIM ($\mu\text{g/mL}$) TMP	SMZ
Sensível	≥ 16	≤ 2	≤ 38
Parcialmente sensível	11 – 15	4	76
Resistente	≤ 10	≥ 8	≥ 152

* Disco: 1,25 mg TMP (trimetoprima) e 23,75 mg 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 quase 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 mg/mL para TMP e 40 – 80 mg/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 2,8mg/mL para o TMP e entre 32 e 63 mg/mL para o SMZ.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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 da TMP é cerca de 130 litros e do SMZ é cerca de 20 litros, sendo que 45% de TMP e 66% de SMZ estão ligadas às proteínas plasmáticas.

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 líquor 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.

Metabolismo

Cerca de 20% da dose de TMP é metabolizado. 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 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 ($\approx 40\%$ 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. 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 (*clearance* 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.

A dosagem de TMP-SMZ nestes pacientes deve ser semelhante aos pacientes com doença renal terminal (*clearance* de creatinina < 3 mL/min). 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 (*clearance* 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.

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 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

Bactropin estão contraindicados nos casos de lesões graves do parênquima hepático e em pacientes com insuficiência renal grave quando não se pode determinar regularmente a concentração plasmática.

Da mesma forma, **Bactropin** estão contraindicados aos pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Bactropin não devem ser utilizados 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.

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.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente ao primeiro sinal de aparecimento de *rash* cutâneo ou qualquer outra reação adversa grave.

Bactropin deve ser administrado com cautela em pacientes com história de alergia e asma brônquica.

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). Embora raro, já foi descrito caso fatal relacionado com reações graves, tais como: dasrasias 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.

Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com **Bactropin** deve ser a menor possível, especialmente em pacientes idosos. Em caso de comprometimento renal, a dose deve ser ajustada.

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 suspenso.

A não ser em casos excepcionais, **Bactropin** não deve ser administrados a pacientes com alterações hematológicas graves.

Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes que receberam a combinação trimetoprima com metotrexato (vide item *Interações medicamentosas*).

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. Essas alterações são reversíveis administrando-se ácido folínico.

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.

Devido à possibilidade de hemólise, **Bactropin** não devem ser administrados a pacientes portadores de deficiência de G6PD (desidrogenase de glicose-6-fosfato), a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas.

Notou-se que o TMP prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isso não é significativo em pacientes fenilcetonúricos com restrição dietética apropriada.

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.

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.

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

Com base em relatórios de estudos incluindo gestantes, revisão de literatura e relatórios espontâneos de malformações, o uso de **Bactropin** parece não apresentar risco de teratogenicidade em seres humanos.

Em animais de laboratório, doses muito elevadas de TMP e SMZ 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 toda gestante em tratamento com **Bactropin** receba concomitantemente 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente. 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.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: aumento da incidência de trombocitopenia com púrpura foi observado em pacientes idosos recebendo concomitantemente certos diuréticos, principalmente tiazídicos.

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

varfarina: foi descrito que **Bactropin** pode aumentar significativamente o efeito antitrombótico do anticoagulante varfarina. Essa interação deve ser considerada quando **Bactropin** é administrado a pacientes já sob terapêutica anticoagulante. Em tais casos, o tempo de coagulação deve ser novamente determinado.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



fenitoína: **Bactropin** podem inibir o metabolismo hepático da fenitoína. Um aumento de 39% na meia-vida da fenitoína e 27% de diminuição na taxa de *clearance* metabólico da fenitoína foram observados, seguindo a administração de **Bactropin** sob dosagens clínicas normais. Se os dois fármacos forem administrados simultaneamente, é importante observar a toxicidade da fenitoína.

ciclosporina: deterioração reversível da função renal, evidenciada por aumento da creatinina sérica, foi observada em pacientes tratados com TMP-SMZ e ciclosporina após transplante renal. Esse efeito combinado é provavelmente devido ao componente trimetoprima. Uma diminuição reversível no *clearance* de creatinina foi observada em pacientes com função renal normal. Isso é provavelmente causado por uma inibição reversível da secreção tubular da creatinina.

Antidepressivos: a eficácia dos antidepressivos tricíclicos pode diminuir quando coadministrados com **Bactropin**.

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, levando à possibilidade de interações adversas hematológicas relacionadas ao medicamento metotrexato, especialmente na presença de outros fatores de risco, tais como idade avançada, hipoalbuminemia, insuficiência renal e reserva da medula óssea diminuída. Tais reações adversas podem ocorrer especialmente com metotrexato administrado em doses elevadas. Recomenda-se tratar esses pacientes com ácido fólico, para contrabalançar os efeitos sobre a hematopoiiese.

pirimetamina: relatos ocasionais sugerem que os pacientes recebendo pirimetamina, como na profilaxia da malária, em doses excedendo 25 mg semanalmente podem desenvolver anemia megaloblástica, se **Bactropin** forem prescritos concomitantemente.

Hipoglicemiantes orais: **Bactropin**, assim como outras sulfonamidas, potencializa o efeito dos hipoglicemiantes orais.

indometacina: aumento de níveis sanguíneos de SMZ pode ocorrer em pacientes que estão também recebendo indometacina.

amantadina: delírio tóxico tem sido relatado após ingestão concomitante de SMZ-TMP e amantadina.

Há evidências de que trimetoprima pode interagir com dofetilida pela inibição de seu sistema de transporte renal. 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 um aumento na área sob a curva concentração-tempo (ASC) de dofetilida em 103% e um aumento de 93% na concentração plasmática máxima (Cmax). 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. Portanto, a administração concomitante de dofetilida e trimetoprima é contraindicada.

Influência em métodos diagnósticos

Bactropin, 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, resultando 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 30°C).

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 brancos, homogêneos na cor e isentos de materiais estranhos.

Suspensão viscosa, de coloração alaranjada clara, com sabor e odor de banana-morango.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bactropin comprimido e suspensão:

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 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
	Suspensão
6 semanas a 5 meses	2,5 mL
6 meses a 5 anos	5 mL
6 anos a 12 anos	10 mL

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.

Adultos e crianças acima 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.

Posologias especiais

a. Cancróide: 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. Pacientes em hemodiálise: após administração da dosagem normal, doses de 1/2 ou 1/3 da dosagem original devem ser administradas a cada 24 – 48 horas.

d. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*: Recomenda-se até 20 mg/kg de trimetoprima e 100 mg/kg de sulfametoaxazol 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 carinii*.

Tabela 3. Orientação relativa ao limite superior de dose para pacientes com pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*

Peso corporal	A cada 6 horas	
	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 *Pneumocystis carinii*, a dose recomendada para adolescentes e adultos é de 1 comprimido de **Bactropin** ao dia. A dose ótima para profilaxia não foi estabelecida.

Crianças – profilaxia de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*.

Para crianças a dose recomendada é de 150 mg/m²/dia TMP com 750 mg/m²/dia SMZ administrados por via oral em doses iguais divididas em duas vezes, 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 carinii*:

Tabela 4. Orientação relativa à dose recomendada para crianças para a profilaxia da pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*

Superfície corporal	Dose a cada 12 horas	
	Medidas da suspensão	Comprimidos
m ²		



Modelo de Bula PROFISSIONAL



0,26	½ (2,5 mL)	-
0,53	1 (5mL)	1/2
1,06	2 (10 mL)	1

e. 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

Clearance 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	não é recomendável o uso de Bactropin

f. Pacientes idosos:

pacientes idosos com função renal normal devem receber as mesmas doses que um adulto mais jovem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas, **Bactropin** é geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são os *rashes* cutâneos 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 $< 1/10.000$.

Efeitos adversos relatados nos pacientes tratados com Bactropin

– Infecções e infestações

Muito raro: infecções fúngicas, como candidíase, têm sido relatadas.

– Desordens hematológicas e do sistema linfático

Raro: a maioria das alterações hematológicas observadas tem sido discreta, assintomática e reversível com a suspensão da medicação. As alterações mais comumente observadas foram leucopenia, neutropenia e trombocitopenia.

Muito raro: agranulocitose, anemia (megaloblástica, hemolítica/autoimune, aplástica), meta-hemoglobinemia, pancitopenia ou púrpura.

– Desordens do sistema imune

Muito raro: assim como qualquer outra droga, reações alérgicas podem ocorrer em pacientes que são hipersensíveis aos componentes da medicação: por exemplo, febre, edema angioneurótico, reações anafilactoides, reações de hipersensibilidade e doença do soro. Infiltrados pulmonares, tais como ocorrem em alveolite alérgica ou eosinofílica, têm sido relatados. Elas podem se manifestar por meio de sintomas, como tosse ou respiração ofegante. Se tais sintomas aparecerem ou, inexplicavelmente, piorarem, o paciente deve ser reavaliado e a descontinuação da terapia com **Bactropin** ser considerada.

Casos de periarterite nodosa e miocardite alérgica têm sido relatados.

– Desordens metabólicas e nutricionais

Muito raro: altas doses de TMP, como as usadas em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis carinii*, induzem um progressivo, mas reversível, aumento de concentração de potássio sérico em um número substancial de pacientes. Mesmo doses recomendadas de TMP podem causar hipercalemia quando administradas a pacientes com doenças subjacentes de metabolismo do potássio, insuficiência renal ou que estejam recebendo drogas que induzem à hipercalemia. É necessário monitoramento rigoroso do potássio sérico nesses pacientes. Casos de hiponatremia foram relatados. Casos de hipoglicemias em pacientes não diabéticos tratados com SMZ-TMP têm sido relatados, geralmente, após poucos dias de tratamento. Pacientes com redução da função renal, doença hepática, desnutrição ou recebendo altas doses de SMZ-TMP estão especialmente sob risco.

– Desordens psiquiátricas

Muito raro: casos isolados de alucinações têm sido relatados.

– Desordens do sistema nervoso

Muito raro: neuropatia (incluindo neurite periférica e parestesia), uveíte. Meningite asséptica ou sintomas semelhantes à meningite, ataxia, convulsões, vertigem e tinito foram relatados.

– Efeitos colaterais gastrintestinais

Comum: náusea (com ou sem vômito).



Modelo de Bula PROFISSIONAL



Raro: estomatite, glossite e diarreia.

Muito raro: enterocolite pseudomembranosa.

Casos de pancreatite aguda têm sido relatados, sendo que vários desses pacientes tinham doenças graves, incluindo pacientes portadores de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

– Desordens hepatobiliares

Muito raro: necrose hepática, hepatite, coléstase, elevação de bilirrubinas e transaminases e casos isolados de síndrome de desaparecimento do ducto biliar têm sido relatados.

– Desordens cutâneas e subcutâneas

Comum: múltiplas reações na pele têm sido relatadas, as quais são geralmente leves e rapidamente reversíveis após suspensão da medicação.

Muito raro: como ocorre com muitas outras drogas que contêm sulfonamidas, o uso de **Bactropin** tem, em raros casos, sido relacionado à fotosensibilidade, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e púrpura de Henoch-Schönlein.

– Desordens do sistema musculoesquelético, do tecido conjuntivo e dos ossos

Muito raro: casos de artralgia e mialgia e casos isolados de rabdomiólise foram relatados.

– Desordens do sistema renal e urinário

Muito raro: casos de comprometimento da função renal, nefrite intersticial, elevação da ureia e da creatinina séricas e cristalúria foram reportados. Sulfonamidas, incluindo **Bactropin**, podem induzir o aumento da diurese, particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca.

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:

– Desordens hematológicas e do sistema linfático

Muito comum: leucopenia, granulocitopenia e trombocitopenia.

– Desordens metabólicas e nutricionais

Muito comum: hipernatremia.

Incomum: hiponatremia, hipoglicemias.

– Desordens gastrintestinais

Muito comum: anorexia, náusea com ou sem vômito, diarreia.

– Desordens hepatobiliares

Elevação de transaminases.

– Desordens cutâneas e subcutâneas

Muito comum: *rash* maculopapular, geralmente com prurido.

– Desordens em geral e condições do local de administração

Muito comum: febre, geralmente associada com erupção maculopapular.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para 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 hematopoiése.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0143

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: 37550-000

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

Indústria Brasileira

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

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





**Modelo de 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	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/10/2014	---	10457-SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	. 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	VP/VPS	400 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 40 MG/ML + 8 MG/ML X 100 ML



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



							<p>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 . Características farmacológicas . Contra-indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--