

**MEDTRIM<sup>®</sup>**

**sulfametoxazol + trimetropina**

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.**

**suspensão oral**

**200mg + 40 mg/5 mL**

## **MEDTRIM®**

sulfametoxazol + trimetoprima

suspensão oral

### **I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **Nome Genérico:**

sulfametoxazol (SMZ) – trimetoprima (TMP).

**Agente quimioterápico com duplo mecanismo de ação e propriedades bactericidas.**

**Antibacteriano para uso sistêmico.**

#### **Forma Farmacêutica e Apresentações:**

Suspensão oral de 200mg + 40 mg/5 mL em frasco de vidro de 100 mL + 1 copo-medida.

Suspensão oral de 200mg + 40 mg/5 mL em frasco de plástico de 100 mL + 1 copo-medida.

Suspensão oral de 200mg + 40 mg/5 mL em embalagem hospitalar contendo 80 frascos de vidro 50 mL + 80 copos-medida.

Suspensão oral de 200mg + 40 mg/5 mL em embalagem hospitalar contendo 80 frascos de plástico 50 mL + 80 copos-medida.

Suspensão oral de 200mg + 40 mg/5 mL em embalagem hospitalar contendo 50 frascos de vidro 100 mL + 50 copos-medida.

Suspensão oral de 200mg + 40 mg/5 mL em embalagem hospitalar contendo 50 frascos de plástico 100 mL + 50 copos-medida.

#### **VIA ORAL**

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

#### **Composição:**

Cada 5 mL contém 200 mg de sulfametoxazol e 40 mg de trimetoprima

Veículos: (álcool etílico, ciclamato de sódio, sorbitol, celulose microcristalina, carmelose sódica, aroma artificial, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, polissorbato 80, dióxido de silício e água purificada).

### **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1- INDICAÇÕES**

Medtrim® 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.

Medtrim® (suspensões)

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 canceroides;
- 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* enterotoxigênica, shigellose (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 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, actinomicetoma.

#### **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**

Medtrim<sup>®</sup> 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). Também se mostra eficaz na bronquite crônica agudizada (Pines *et al.*, 1969).

Medtrim<sup>®</sup> é considerado medicamento 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, Medtrim<sup>®</sup> tem eficácia similar ao ofloxacino e ciprofloxacino no tratamento com duração de três dias (McCarty *et al.*, 1999), similar ao norfloxacino e nitrofurantóina 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, Medtrim<sup>®</sup> 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).

Medtrim<sup>®</sup> 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 Medtrim<sup>®</sup> (Tavares W, 1996).

Medtrim<sup>®</sup> 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, Medtrim<sup>®</sup>, 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 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 anti-infecciosos. 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

Medtrim® 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, Medtrim® 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 Medtrim® *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 carinii*, *Cyclospora cayentanensis*.

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

\* Equivalente ao SMZ.

**Cocos:** *Staphylococcus aureus* (metilicina sensíveis e metilicina 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. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

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

\* Equivalente ao SMZ.

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

A prevalência local de resistência a Medtrim® entre as bactérias pertinentes à infecção tratada deve ser conhecida quando Medtrim® 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 Medtrim® 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* Diâmetro da zona de inibição (mm)	Teste de diluição** CIM µ(g/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 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 2,8 mg/mL para o TMP e entre 32 e 63 mg/mL para o SMZ.

### **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 liquor e humor aquoso é similar para ambos componentes.

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

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

Tanto TMP quanto SMZ são excretados pelo leite materno. Concentrações no leite materno são similares à concentração do plasma materno para TMP e mais baixas para SMZ.

### **Metabolismo**

Aproximadamente 50 – 70% da dose de TMP e 10 – 30% da dose de SMZ são excretados inalterados na urina.

Os principais metabólitos de TMP são os derivados óxidos 1 e 3 e hidróxi 3' e 4'; alguns metabólitos são microbiologicamente ativos. A SMZ é metabolizada no fígado, predominantemente por acetilação N4, e, em uma menor extensão, por conjugação glicuronídica; seus metabólitos são inativos.

### **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**

As meias-vidas de TMP e SMZ não são significativamente alteradas nos pacientes idosos com função renal normal. 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.

#### **4- CONTRAINDICAÇÕES**

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

Medtrim® não deve ser utilizado em combinação com dofetilida (vide item *Interações medicamentosas*).

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

#### **5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

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

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

A não ser em casos excepcionais, Medtrim® não deve ser administrado a pacientes com alterações hematológicas graves.

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

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 fólico.

Pacientes em uso prolongado de Medtrim® 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, Medtrim® 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.

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.**

Com base em relatórios de estudos incluindo gestantes, revisão de literatura e relatórios espontâneos de malformações, o uso de Medtrim® 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, Medtrim® 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 Medtrim® receba concomitantemente 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente. Deve-se evitar o uso de Medtrim® 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: Medtrim® suspensão (5mL) de 200 mg + 40 mg contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.**

Até o momento, não há informações de que Medtrim® 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 Medtrim®, especialmente em pacientes idosos. Níveis séricos de digoxina devem ser monitorados.

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

**Fenitoína:** Medtrim® pode 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 Medtrim® 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 Medtrim®.

**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 desidrofolato-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 hematopoiese.

**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 Medtrim® for prescrito concomitantemente.

**Hipoglicemiantes orais:** Medtrim®, 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 (C<sub>max</sub>). 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**

Medtrim®, 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, resultando em aumento dos valores normais em cerca de 10%.

## 7- CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir 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.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

### Aspecto Físico:

Suspensão uniforme, de coloração branca, com odor de framboesa, isenta de material estranho.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## 8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Medtrim® suspensões:

As doses de Medtrim® devem ser administradas por via oral, pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição, e com quantidade suficiente de líquido.

**Os frascos das suspensões de Medtrim® devem ser agitados antes da administração.**

### Posologia

#### Posologia padrão

##### Adultos e crianças acima de 12 anos:

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

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

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

##### 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, Medtrim® deve ser administrado por pelo menos cinco dias, ou até que o paciente esteja assintomático por pelo menos dois dias. Se a melhora clínica não for evidente após sete dias de tratamento, o paciente deve ser reavaliado.

### Posologias especiais

**a. 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.

**b. 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 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	Dose – a cada 6 horas
---------------	-----------------------

Kg	Suspensão medidas (mL)
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)

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

Para crianças a dose recomendada é de 150 mg/m<sup>2</sup>/dia TMP com 750 mg/m<sup>2</sup>/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 m <sup>2</sup>	Dose – a cada 12 horas Medidas da suspensão
0,26	1/2 (2,5 mL)
0,53	1 (5mL)
1,06	2 (10 mL)

#### **c. 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 Medtrim <sup>®</sup>

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

#### **Posologias especiais**

##### **a. Pacientes com pneumonia por *Pneumocystis carinii***

A dose recomendada para pacientes com pneumonia por *P. carinii* é de até 20 mg/kg de TMP e 100 mg/kg de SMZ nas 24 horas, dadas em doses iguais e fracionadas a cada seis horas, durante 14 dias.

##### **b. Pacientes com insuficiência renal**

A tabela abaixo apresenta o esquema de dose recomendada para pacientes com insuficiência renal.

**Tabela 6. Dose recomendada para crianças 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 de Medtrim®

**c. Pacientes com nocardiose:** a dose diária recomendada para pacientes adultos com nocardiose é de 480 – 640 mg TMP e 2.400 – 3.200 mg SMZ por pelo menos três meses. Essa dose requer ajustes de acordo com a idade do paciente, o peso e função renal, bem como a gravidade da doença. Foi relatada a duração de tratamento de 18 meses.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas, Medtrim® 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 trimetoprima + sulfametoxazol

– 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, tem 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 Medtrim® 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 hipoglicemia 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 tino foram relatados.

– Efeitos colaterais gastrintestinais

Comum: náusea (com ou sem vômito).

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 Medtrim® tem, em raros casos, sido relacionado à fotossensibilidade, 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-Schöenlein.

– 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 Medtrim®, 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, hipoglicemia.

– Desordens gastrointestinais

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](http://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 hematopoiese.

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

### **III- DIZERES LEGAIS**

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

M.S. nº 1.0917.0040

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681

**MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.**

Rua Otacílio Esteves da Silva, 40 - Granjas Betânia

CEP 36.047-400 - Juiz de Fora - MG

CNPJ 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

[www.medquimica.com](http://www.medquimica.com)

[sac@medquimica.com](mailto:sac@medquimica.com)



### Histórico de alteração de bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	(10457) Medicamento Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2014	17/07/2014	Atualização de texto conforme bula padrão.  Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.