



\*Disco: 1,25 μγ TM (τριμετοπριμα ε 23,75 μγ ΣΜΖ (σουλφαμετοξαζολ).

\*\* TM (trimetoprima) e SMZ (sulfametoxazol) em uma proporção de 1 a 20.

## Farmacocinética - BACTRIM

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

## Absorção - BACTRIM

Após administração oral, TM e SMZ são rápida e quase completamente absorvidas 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 μγ/μλ παρα TM ε 40-80 μγ/μλ παρα ΣΜΖ στο οβτιδας δεντρο δε 1 α 4 ηορασ. Σε α αδμινιστρα| ©ο φορ ρεπετιδα α χ αδα 12 ηορασ, α χονχεντρα| ©ο εσταβιλιζα-σε νεστε ν| πελ. □

## Distribuição - BACTRIM

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 têm demonstrado que a difusão do **BACTRIM** 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, no líquido amniótico e nos 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 da 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 - BACTRIM

Aproximadamente 50-70% da dose de TM e 10-30% da dose de SMZ são excretadas inalterados. Os principais metabólitos de TM são os derivados óxidos 1 e 3 e hidróxi 3' e 4'; alguns metabólitos são ativos. O SMZ é metabolizado no fígado, predominantemente por acetilação N4 e, em uma menor extensão, por conjugação de glicuronídeos; 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). 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 as 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 - BACTRIM

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

## Indicações - BACTRIM

Tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à associação trimetoprimasulfametoxazol, tais como infecções do trato respiratório altas e baixas: bronquite aguda e crônica, bronquiectasia, pneumonia (inclusive por *Pneumocystis carinii*); faringite, amigdalite (em infecções por estreptococo β - ηεμολ| τιχο δο γρυπο Α, α ταξα δε ερραδιχα| ©ο ν©ο | χομπλεταμεντε σατισφατ (ρια), □σινυσιτε, □οτι τε μ| δια; □ινφεχ| ) εσ|δο τρατο υριν(ριο ε ρεναισ: χιστιτεσ αγυδασ ε χρ | νιχασ, πιελονεφριτεσ, υρετριτεσ, προστατιτεσ; □ινφεχ| ) εσ|γενιταισ εμ αμβοσ οσ σεξοσ, ινχλυσιπε□υρετριτε□γονοχ (χιχα; ινφεχ| ) εσ|γαστρινεστιναισ, ινχλυινδο φε

βρες τήφ (ίδε ε παρατιφ (ίδε, ε τραταμεντο δος πορταδoras; □χ (λ-era □(χομο μεδιδα χονφοντα ρεποσι| ©ο δε λ' θυιδος ε ελετρ (λιτοσ); □ινφεχ| J εσ□δα πελε ε τεχιδος μολεσ: □πιοδερμιτε, φυρ |νχυλοσ, □αβσχεσσοσ □ε φεριδασ ινφεχταδασ; Ουτ ρασ □ινφεχ| J εσ □βαχτεριανασ: οστεομελιτεσ αγυδα ε χρ |νιχα, βρυχελοσε αγυδα. Νοχαρδιοσε, βλαστομιχοσα συλ-αμ εριχανα. □

## Posologia - BACTRIM

*Posologia padrão:* As doses devem ser administradas pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição e com quantidade suficiente de líquido. *Adultos e crianças acima de 12 anos: Dose habitual:* 2 comprimidos de BACTRIM ou 1 comprimido de BACTRIM F ou 20 ml da suspensão, a cada 12 horas, ou 10 ml da suspensão F, a cada 12 horas. *Dose mínima e dose para tratamento prolongado. (mais de 14 dias):* 1 comprimido de BACTRIM ou ½ comprimido de BACTRIM F ou 10 ml da suspensão, a cada 12 horas, ou 5 ml da suspensão F, a cada 12 horas. *Dose máxima (casos especialmente graves):* 3 comprimidos de BACTRIM ou 1 e ½ comprimido de BACTRIM F ou 30 ml da suspensão, a cada 12 horas, ou 15 ml da suspensão F, a cada 12 horas. *Crianças com menos de 12 anos: 6 semanas a 5 meses:* ¼ de medida da suspensão pediátrica (2,5 ml), a cada 12 horas. *6 meses a 5 anos:* ½ medida da suspensão pediátrica (5 ml), a cada 12 horas, ou ¼ de medida da suspensão F (2,5 ml), a cada 12 horas. *6 a 12 anos:* 1 medida da suspensão pediátrica (10 ml), a cada 12 horas, ou ½ medida da suspensão F (5 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: Gonorréia: Adultos:* 5 comprimidos de BACTRIM ou 2 e ½ comprimidos de BACTRIM F, duas vezes ao dia, pela manhã e à noite, em um único dia de tratamento. *Infecções urinárias agudas não-complicadas:* Para mulheres com infecções urinárias não-complicadas, recomenda-se dose única de 3 comprimidos de BACTRIM F. Os comprimidos devem ser tomados, se possível à noite, após a refeição ou antes de deitar. *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.

Pacientes com insuficiência renal

Clearance da 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

## Restrições de uso - BACTRIM

## Contra-indicações - BACTRIM

BACTRIM está contra-indicado 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, BACTRIM está contra-indicado 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.

## Precauções - BACTRIM

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 sangüíneas, eritema exsudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e necrose hepática fulminante. Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com BACTRIM 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 BACTRIM devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento com BACTRIM deve ser suspenso. A não ser em casos excepcionais, BACTRIM não deve ser administrado a pacientes com sérias alterações hematológicas. BACTRIM 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, **BACTRIM** 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. 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. Pacientes em uso prolongado de **BACTRIM** (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 cristalúria.

- Gravidez e lactação

Experimentos em animais com doses bastante elevadas de TM a 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 **BACTRIM** parece não apresentar risco de 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, **BACTRIM** 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 **BACTRIM**, receba concomitantemente 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente. Deve-se evitar o uso de **BACTRIM** durante o último estágio da gravidez tanto quanto possível, devido ao risco de *kernicterus* no neonato.

### Lactação - **BACTRIM**

Tanto TM como SMZ passam para o leite materno. Embora a quantidade ingerida pelo lactente seja pequena, recomenda-se que os possíveis riscos para o lactente (*Kernicterus*, hipersensibilidade) sejam cuidadosamente avaliados frente aos benefícios terapêuticos esperados para a lactante.

### Efeitos indesejáveis - **BACTRIM**

Os seguintes efeitos adversos têm sido descritos (em ordem de frequência): Efeitos colaterais gastrointestinais: náusea (com ou sem vômito), estomatite, diarreia, raros casos de hepatite e casos isolados de enterocolite pseudomembranosa. Casos agudos de pancreatite aguda têm sido relatados em pacientes tratados com **BACTRIM**, sendo que vários destes pacientes estavam com doenças muito graves, incluindo pacientes portadores de Aids (síndrome da imunodeficiência adquirida). *Rashes* cutâneos induzidos por **BACTRIM** são geralmente leves e rapidamente reversíveis após suspensão da medicação. Como ocorre com muitas outras drogas, o uso de **BACTRIM** tem sido, em alguns casos, relacionado ao surgimento de eritema multiforme, fotossensibilidade, síndrome 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 **BACTRIM**, 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 aplástica, pancitopenia ou púrpura. Como ocorre com qualquer outra droga, podem aparecer reações alérgicas em pacientes hipersensíveis aos componentes do **BACTRIM**. Raramente observaram-se febre e edema angioneurótico. Infiltrados pulmonares, tais como ocorrem na alveolite alérgica ou eosinofílica, raramente foram reportados. Estes podem manifestar-se através de sintomas como tosse ou respiração ofegante. Se tais sintomas forem observados ou inesperadamente apresentarem uma piora, o paciente deve ser reavaliado e a suspensão do tratamento com **BACTRIM** considerada. Raros casos de meningite asséptica ou sintomas semelhantes à meningite têm sido descritos e, muito raramente, alucinações têm sido relacionadas ao uso de **BACTRIM**. Existe uma incidência bastante elevada de efeitos adversos, particularmente *rash*, febre, leucopenia e valores elevados de transaminase em pacientes portadores de Aids sob uso de **BACTRIM** para o tratamento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, quando comparada com a incidência normalmente associada com o uso de **BACTRIM** em pacientes não-aidéticos.

### Interações medicamentosas - **BACTRIM**

Aumento da incidência de trombocitopenia com púrpura tem sido observado em pacientes idosos que estão sendo tratados concomitantemente com diuréticos, principalmente tiazídicos. Tem sido descrito que **BACTRIM** pode aumentar o tempo de protrombina de pacientes em uso de anticoagulantes tipo warfarina. Esta interação deve ser lembrada quando da administração de **BACTRIM** a pacientes sob

terapêutica anticoagulante. Em tais casos, o tempo de coagulação deve ser novamente determinado. **BACTRIM** pode inibir o metabolismo hepático da fenitoína. Após administração de **BACTRIM** em doses habituais tem sido observado 39% de aumento da 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 nas proteínas plasmáticas, aumentando assim a concentração de metotrexato livre. **BACTRIM** 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 e **BACTRIM** é usado concomitantemente. Distúrbio reversível da função renal, manifestado por creatinina sérica aumentada, tem sido observado em pacientes tratados com TM-SMZ a ciclosporina após transplante renal. Este efeito combinado é provavelmente devido ao componente trimetoprima. Níveis aumentados de SMZ no sangue podem ocorrer em pacientes que estiverem recebendo concomitantemente indometacina.

### **Sintomas e tratamento de superdosagem - BACTRIM**

Sintomas de superdosagem aguda podem incluir náusea, vômito, diarreia, cefaléia, vertigens, tontura e distúrbios mentais e visuais; cristalúria, hematúria e anemia podem ocorrer em casos severos. Sintomas de superdosagem crônica podem incluir depressão da medula óssea, manifestada como trombocitopenia ou leucopenia e outras discrasias sangüneas devidas à deficiência de ácido fólico. Dependendo dos sintomas, recomendam-se as seguintes medidas terapêuticas: lavagem gástrica, êmese, excreção renal através de diurese forçada (alcalinização da urina aumenta a eliminação de SMZ), hemodiálise (*atenção: diálise peritoneal não é eficaz*), controle do hemograma e eletrólitos. Se ocorrer significativa discrasia sangünea ou icterícia, deve-se instituir tratamento específico para estas 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 TM sobre a hematopoese.

### **Interferência em exames de laboratório - BACTRIM**

**BACTRIM**, especificamente o componente trimetoprima, pode alterar a dosagem do metotrexato sérico quando se usa a técnica de ligação protéica competitiva, utilizando como ligante protéico a dihidrofolato redutase bacteriana. Entretanto, se a dosagem é feita por radioensaio, não se observa qualquer interferência. A presença de TM e SMZ pode também interferir com os resultados de dosagem de creatinina realizada com a reação de picrato alcalino de Jaffé, ocasionando um aumento de cerca de 10% nos valores da faixa de normalidade.

Venda Sob Prescrição Médica.