

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Infectrin® e Infectrin F®

trimetoprima

sulfametoxazol

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

INFECTRIN suspensão

frascos com 50 e 120 ml, acompanhado de copo-medida graduado.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS E MEIO

Cada ml da suspensão contém 8 mg de trimetoprima e 40 mg de sulfametoxazol.

Excipientes: metilparabeno, sacarose, polissorbato 80, celulose microcristalina, glicerol, carmelose sódica, sacarina sódica, corante vermelho Ponceau, essência de tutti-fruti, essência de framboesa, essência de tangerina e água purificada.

INFECTRIN comprimido

embalagem com 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

Cada comprimido contém 80 mg de trimetoprima e 400 mg de sulfametoxazol.

Excipientes: hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio..

INFECTRIN F comprimido

embalagem com 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

Cada comprimido de INFECTRIN F contém 160 mg de trimetoprima e 800 mg de sulfametoxazol.

Excipientes: hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

INFECTRIN reúne em sua fórmula dois quimioterápicos anti-infecciosos, cuja associação sinérgica bloqueia duas enzimas que catalisam estágios sucessivos na biossíntese do ácido fólico no microorganismo. Este mecanismo habitualmente produz ação bactericida “in vitro” em concentrações que seriam apenas bacteriostáticas para cada um dos componentes, se utilizados isoladamente. INFECTRIN apresenta um amplo espectro de ação, sendo, também, eficaz contra organismos resistentes a um de seus componentes. Por causa de seu mecanismo de ação, o risco de resistência bacteriana é minimizado.

O efeito antibacteriano do INFECTRIN in vitro atinge um amplo espectro de organismos patogênicos Gram-positivos e Gram-negativos embora a sensibilidade possa depender da área geográfica em que é utilizado.

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

(*) equivalente ao SMZ

Cocos: *Branhamella catarrhalis*.

Bastonetes 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*.

Diversos bastonetes Gram-negativos: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*.

Baseado em experiência clínica, os seguintes germes devem também ser considerados como sensíveis: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Germes parcialmente sensíveis (CIM = 80 - 160 mg/L)*:

(*) equivalente ao SMZ

Cocos: *Staphylococcus aureus* (metecilino-sensíveis e metecilino-resistentes), *Staphylococcus spp.* (coagulase- negativo), *Streptococcus pneumoniae* (penicilino-sensíveis, penicilino-resistentes),

Bastonetes Gram-negativos: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, outras *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella-enteritidis* *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente denominado *Xanthomonas maltophilia*).

Diversos bastonetes Gram-negativos: *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*

Germes resistentes (CIM > 160 mg/L)*:

(*) equivalente ao SMZ

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

A prevalência local de resistência ao INFECTRIN entre as bactérias pertinentes à infecção tratada deve ser conhecida quando INFECTRIN 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 ao INFECTRIN 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 do disco* Diâmetro da zona de inibição (mm)	Teste de diluição** CIM (µg/mL)	
		TMP	SMZ
Sensível	≥16	≤2	≤38
Parcialmente sensível	11-15	4	76
Resistente	≤10	≥8	≥152

*Disco: 1,25 µg TMP (trimetoprima) e 23,75 µg 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

Sulfametoxazol (SMZ) e trimetoprima (TMP) têm absorção rápida e quase completa na porção superior do trato gastrointestinal, após administração oral. Após dose única de 160 mg de TMP + 800 mg de SMZ, picos de concentração plasmática de 1,5 – 3 g/ml para TMP e 40 – 80 g/ml para SMZ são alcançados dentro de 1 a 4 horas. Se a administração for repetida a cada 12 horas, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, atingidas em 2-3 dias, varia entre 1,3 e 2,8 µg/ml para o TMP e entre 32 e 63 µg/ml para o SMZ.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 45% para a trimetoprima e de 66% para o sulfametoxazol, sendo o volume de distribuição de 130 e de 20 litros, respectivamente.

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 dentro do líquido 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 outros líquidos orgânicos extravasculares,. Entretanto, associadas, as concentrações de TMP e SMZ são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a maioria dos organismos susceptíveis.

Em estudos envolvendo seres humanos, foi demonstrado que SMZ e TMP são detectados nos tecidos fetais (placenta, fígado, pulmão), no sangue do cordão umbilical e líquido amniótico, indicando a transferência placentária de ambas as drogas. Em geral, concentrações fetais de TMP são similares às concentrações maternas, e as de SMZ do feto, menores que as da mãe. Ambas as substâncias são excretadas pelo leite materno. Concentrações no leite materno são similares à concentração do plasma materno para TMP e mais baixas para SMZ também no plasma materno.

Metabolismo

Cerca de 50-70% da dose de trimetoprima e 10-30% de sulfametoxazol são excretados inalterados na urina. Os principais metabólitos da TMP são derivados óxidos 1 e 3 e hidróxi 3' e 4'; alguns metabólitos são microbiologicamente ativos. A SMZ é metabolizado no fígado principalmente por acetilação N4 e, em uma menor extensão, por conjugaçãoogluconídica, sendo os metabólitos inativos.

Eliminação

A meia-vida da TM é de aproximadamente 10 horas e a do SMZ é de 11 horas não sendo significativamente alteradas em idosos.

A eliminação dos dois fármacos e de seus metabólitos é quase exclusivamente renal através de filtração glomerular e secreção tubular, resultando em concentrações urinárias consideravelmente mais altas em relação ao sangue. Uma parte muito pequena é eliminada através das fezes.

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 de ambos os componentes podem estar aumentadas, o que requer reajuste na posologia,

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A associação (sulfametoxazol + trimetoprima) mostra-se eficaz no tratamento de inúmeras infecções. Nas infecções respiratórias superiores e inferiores, em crianças e adultos com eficácia comparável a eritromicina e amoxicilina. (Bottone et al, 1982; Davies et al, 1983).

Na otite média aguda sua eficácia é similar a 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 influenza resistente a ampicilina ou, em pacientes com hipersensibilidade a 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, penicilina G procaína e cefalexina, e pode ser uma opção em casos leves a moderados, contudo deve-se sempre considerar a resistência local. Também mostra-se eficaz na bronquite crônica agudizada.

No tratamento das pneumonias mostra eficácia similar ao cefadroxil, 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 mostra-se eficaz na bronquite crônica agudizada (Pines et al, 1969).

A associação (sulfametoxazol + trimetoprima) é considerada droga de escolha na profilaxia e tratamento da pneumonia por *P. carinii* em adultos e crianças HIV positivos (Anon, 1992; Schneider et al, 1992). Nestes 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 a associação (sulfametoxazol + trimetoprima) tem eficácia similar ao ofloxacino e ciprofloxacino no tratamento com duração de 3 dias (McCarty et al 1999), similar ao norfloxacino e nitrofurantoína em estudos que avaliaram o tratamento por 7 dias (Anon, 1987; Spencer et al, 1994) e, ao ciprofloxacino, no tratamento por 10 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-complicadas, a associação (sulfametoxazol + trimetoprima) tem eficácia similar ao cefaclor e ofloxacina (Trager et al, 1980; Cox et al, 1986), e quando usado em associação a gentamicina induz significativamente menor resistência antimicrobiana do que a associação ampicilina e gentamicina, além do menor custo (Johnson et al, 1991) .

Nas prostatites agudas e crônicas mostra-se eficaz devido sua alta concentração no tecido prostático (Lipsky et al, 1999).

A associação (sulfametoxazol + trimetoprima) demonstrou ser tão eficaz quanto a estreptomicina e, provavelmente, superior a tetraciclina no tratamento do cancróide (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 5 a 10 dias de tratamento com o uso de (sulfametoxazol + trimetoprima) (Tavares W, 1996)..

A associação (sulfametoxazol + trimetoprima) é efetiva 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 5 dias (Ericson et al, 1987).

Em adultos, (sulfametoxazol + trimetoprima) por 7 dias mostrou-se tão eficaz quanto a amoxicilina/ácido clavulânico em infecções de pele e subcutâneo (Davies et al, 1983).

Referencias 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.

INDICAÇÕES

INFECTRIN deve somente ser usado quando, no julgamento do médico, o benefício do tratamento superar qualquer risco possível; considerações devem ser feitas quanto ao agente bacteriano efetivo. Como a susceptibilidade da bactéria *in vitro* varia geograficamente e com o tempo, a situação local deve ser considerada quando se seleciona uma antibioticoterapia.

No tratamento das infecções causadas por germes Gram-positivos e Gram-negativos, sensíveis à associação sulfametoxazol e trimetoprima, tais como:

- **Infecções do trato respiratório e ouvidos:** 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 esta combinação a um antibiótico simples.

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

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

- **Infecções gastrintestinais**, incluindo febre tifóide e paratifóide, 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 microorganismos (tratamento possivelmente em combinação com outros antibióticos): osteomielite aguda e crônica, brucelose aguda, nocardiose, blastomicose sul-americana, actinomicetoma.

CONTRA-INDICAÇÕES

INFECTRIN está contra-indicado nos casos de afecções graves do parênquima hepático, discrasias sangüíneas e insuficiência renal grave, quando não se pode determinar regularmente a concentração plasmática do medicamento.

Da mesma forma, INFECTRIN está contraindicado aos pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas, trimetoprima ou a quaisquer outros componentes da fórmula.

O INFECTRIN não deve ser administrado em combinação com dofetilida. Ver item “Interações medicamentosas”.

Não deve ser administrado a prematuros e recém-nascidos durante as primeiras 6 semanas de vida.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

É recomendável que a administração de INFECTRIN seja feita após uma refeição, preferencialmente de manhã e à noite e com suficiente. Os comprimidos devem ser engolidos com bastante líquido. O frasco de suspensão deve ser agitado antes da administração, siga sempre a marcação do copo-medida.

USO ORAL.

POSOLOGIA

a) Adultos e crianças com mais de 12 anos

Dose habitual: 2 comprimidos de INFECTRIN ou 1 comprimido de INFECTRIN F ou 20 ml da suspensão a cada 12 horas.

Dose mínima e dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias): 1 comprimido de INFECTRIN ou ½ comprimido de INFECTRIN F ou 10 ml da suspensão a cada 12 horas.

Dose máxima (casos especialmente graves): 3 comprimidos de INFECTRIN ou 1 e ½ comprimido de INFECTRIN F ou 30 ml da suspensão a cada 12 horas.

b) 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. Dosagem normal para crianças abaixo de 12 anos de idade.

Idade	Dose da suspensão a cada 12 horas
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

Nas infecções agudas, INFECTRIN deve ser administrado pelo menos durante 5 dias, ou até que o paciente esteja assintomático por pelo menos 2 dias. Se após 7 dias de tratamento a melhora clínica não for evidente, o paciente deve ser reavaliado.

Posologias especiais

a) Cancróide: administrar 2 comprimidos de INFECTRIN ou 1 comprimido de INFECTRIN F duas vezes ao dia, se não ocorrer cicatrização aparente após 7 dias, um curso adicional de 7 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 microorganismo resistente.

b) Tratamento da gonorréia – adultos: administrar 5 comprimidos de INFECTRIN ou 2 e ½ comprimidos de INFECTRIN F 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) Infecções urinárias agudas não complicadas: Para mulheres com infecções urinárias não complicadas recomenda-se dose única de 3 comprimidos de INFECTRIN F. Os comprimidos devem ser tomados, se possível à noite após a refeição ou antes de deitar.

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*: Recomendam-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.

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 dosagem, por peso corpóreo, para pacientes com pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*

Peso corporal	Dose - a cada 6 horas		
	Suspensão (medidas) (ml)	Comprimidos	Comprimidos F
8	1 (5ml)		
16	2 (10 ml)	1	
24	3 (15 ml)	1 1/2	
32	4 (20 ml)	2	1
40	5 (25 ml)	2 1/2	

48	6 (30 ml)	3	1 1/2
64	8 (40 ml)	4	2
80	10 (50 ml)	5	2 1/2

Para a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii*, a dose recomendada para adolescentes e adultos é de 1 comprimido de INFECTRIN F ao dia ou 1 comprimido de INFECTRIN 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/m²/dia TMP e 600 mg/m²/dia 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 dosagem recomendada de acordo com a superfície corpórea, em crianças, para a profilaxia da pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*

Superfície corporal m ²	Dose - a cada 12 horas	
	Medidas da suspensão	<u>Comprimidos</u>
0,26	1/2 (2,5 ml)	
0,53	1 (5 ml)	1/2
1,06	2 (10 ml)	1

f) Pacientes com insuficiência renal

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

Tabela 5. Dosagem recomendada para pacientes com insuficiência renal.

Clearence 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 INFECTRIN

g) Pacientes com nocardiose: a dose diária recomendada para pacientes adultos com nocardiose é de 3 - 4 comprimidos de INFECTRIN F, durante pelo menos 3 meses. Esta dose requer ajustes de acordo com a idade, o peso e função renal do paciente, bem como a gravidade da doença. Foi relatada a duração de tratamento de 18 meses.

h) Pacientes idosos: Pacientes idosos com função renal normal devem receber as mesmas doses do adulto mais jovem.

Atenção: este medicamento é um similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente.

ADVERTÊNCIAS

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente ao primeiro sinal de aparecimento de rash cutâneo ou qualquer outra reação adversa grave. INFECTRIN deve ser administrado com cautela a 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 medicamentos (em cada caso, o risco pode ser relacionado à dosagem ou duração do tratamento),

Raras reações graves letais, embora raras, têm sido relacionadas com reações graves, tais como: discrasias sangüíneas, eritema exsudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e a necrose hepática fulminante.

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

Nos tratamentos prolongados, aconselha-se controle regular de hemograma. Se ocorrerem reduções significativas de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento deve ser suspenso.

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

Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes que receberam a combinação da trimetoprima e metotrexato (ver "Interações").

Devido à possibilidade de hemólise, INFECTRIN não deve ser administrado a pacientes portadores de deficiência da desidrogenase de glicose-6-fosfato (G6PD), a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas.

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 INFECTRIN, especialmente aqueles com insuficiência renal, devem fazer exame de urina e avaliação da função renal regularmente. Deve-se assegurar a adequada administração de líquidos e diurese devem ser asseguradas durante o tratamento para prevenir cristalúria.

INFECTRIN deve ser administrado com cautela a pacientes com história de alergia e asma brônquica.

Notou-se que o TMP prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isto não é significativo em pacientes fenilcetonúricos em dietas de restrição apropriada.

É desejável o cuidado em pacientes com porfiria ou disfunção da tireóide. Pacientes que são acetiladores lentos podem ser suscetíveis a reações idiossincrásicas as sulfonamidas.

Atenção diabéticos: INFECTRIN suspensão contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Gravidez e lactação

Em animais de experimentos, doses muito elevadas de TMP e SMZ produziram malformações fetais típicas de antagonismo de ácido fólico.

Estudos em mulheres grávidas, revisões de literatura e relatórios espontâneos de malformações, o uso de INFECTRIN parece não apresentar efeito teratogênico em seres humanos.

Porém, o uso na gravidez somente é recomendado se o risco fetal justificar os benefícios terapêuticos. INFECTRIN atravessa a barreira placentária, podendo interferir no metabolismo de ácido fólico. Portanto, é aconselhável que a mulher grávida receba doses de 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente e que evite o uso de INFECTRIN nos últimos meses de gravidez, pois há risco do recém-nascido desenvolver kernicterus.

Lactação

Tanto TMP como SMZ passam para o leite materno. Embora a quantidade ingerida pelo lactente seja pequena, possíveis riscos para o lactente (kernicterus, hipersensibilidade) devem ser pesados frente aos benefícios terapêuticos esperados para a mãe.

A substância associação sulfametoxazol + trimetoprima está classificada na categoria de risco C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosos:

Pacientes idosos com função renal normal não requerem cuidados especiais com relação à dosagem, devendo-se receber as mesmas doses recomendada para adultos.

Entretanto a possibilidade de reações adversas é provável em idosos, e, para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com INFECTRIN deve ser a menor possível, nessa população.

Pacientes Pediátricos:

INFECTRIN pode ser utilizado em crianças com idade superior a 6 semanas de vida, e a posologia deve ser ajustada conforme a idade e/ou peso corporal, e/ou superfície corporal. (vide "Posologia").

INFECTRIN Suspensão Pediátrica contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática:

Existe maior risco de reações adversas graves 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).

Em caso de comprometimento renal, a posologia deve ser ajustada conforme descrito no item "Posologias especiais".

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

varfarina: INFECTRIN pode aumentar significativamente o efeito anti-trombótico do anticoagulante varfarina. Esta interação deve ser lembrada quando INFECTRIN é dado a pacientes já sob terapêutica anticoagulante. Em tais casos, o tempo de coagulação deve ser novamente determinado.

Digoxina: Níveis sanguíneos elevados de digoxina podem ocorrer com terapia concomitante com INFECTRIN especialmente em pacientes idosos. Níveis séricos de digoxina devem ser monitorados.

Hipoglicemiantes orais: pode ter seu efeito hipoglicemiante aumentado com a administração de INFECTRIN assim como outras drogas contendo sulfonamidas.

Antidepressivos: A eficácia dos anti-depressivos tricíclicos pode diminuir quando co-administrado com INFECTRIN.

Metrotexato: As sulfonamidas, incluindo SMZ, podem competir com a ligação protéica e também com o transporte renal de metotrexato, portanto aumentando a fração do metotrexato livre e a exposição sistêmica ao metotrexato. Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes tratados com a combinação de trimetoprima e metotrexato (vide “Precauções”). A trimetoprima apresenta baixa afinidade para a deidrofolato-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.

Diuréticos: pacientes idosos sob terapia diurética, principalmente tiazídica, podem ter um aumento na incidência de trombocitopenia com púrpura.

Fenitoína: INFECTRIN 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 INFECTRIN sob dosagens clínicas normais. Se os dois fármacos são administrados simultaneamente, é importante observar a toxicidade da fenitoína.

Ciclosporina: pacientes tratados com TMP-SMZ e ciclosporina, após transplante renal, podem ter um aumento na creatinina sérica, levando a um distúrbio reversível da função renal. Este efeito combinado é provavelmente devido ao componente trimetoprima. Pacientes com função renal normal tiveram uma diminuição reversível no clearance de creatinina provavelmente causado por uma inibição irreversível da secreção tubular de creatinina.

Pirimetamina: pacientes sob tratamento profilático da malária, recebendo doses de pirimetamina superiores a 25 mg/semana e INFECTRIN, podem desenvolver anemia megaloblástica.

Indometacina: o uso concomitante de indometacina pode levar a um aumento do nível sanguíneo de SMZ.

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

Há evidências 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, co-administrado com dofetilida 500 µg duas vezes ao dia, por 4 dias, resultou em um aumento na área sob a curva concentração-tempo (AUC) de dofetilida em 103 % e um aumento de 93 % na concentração máxima (C_{max}). Dofetilida pode causar arritmias ventriculares sérias associadas com prolongamento do intervalo QT, incluindo torsades de pointes, os quais são diretamente relacionados com a concentração plasmática de dofetilida. A administração concomitante de dofetilida e trimetoprima é contra-indicada.

Interferência em exames de laboratório

Especialmente o componente trimetoprima, pode interferir com a determinação sérica do metotrexato utilizando a técnica de ligação protéica competitiva, quando a diidrofolato-redutase bacteriana for utilizada como proteína de ligação. Não ocorre nenhuma interferência, entretanto, se o metotrexato for medido por radioimunoensaio. A presença de TMP e SMZ também pode interferir com a reação de picrato alcalino de Jaffé, usada na determinação de creatinina, resultando em aumento dos valores normais em cerca de 10%.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Na posologia recomendada, INFECTRIN é bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são os rashes cutâneos e os distúrbios gastrintestinais.

As categorias utilizadas como padrões de frequência são as seguintes:

Muito comum $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$; incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$ 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 têm sido discretas, assintomáticas e reversíveis com a suspensão da medicação. As alterações mais comumente observadas foram leucopenia, neutropenia e trombocitopenia.

Muito raro

Agranulocitose, anemia (megaloblástica, hemolítica/autoimune, aplástica), metahemoglobinemia, 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: p. ex. febre, edema angioneurótico, reações anafilactóides, reações de hipersensibilidade, e doença do soro. Infiltrados pulmonares, tais como ocorrem em alveolite alérgica ou eosinofílica, têm sido relatados. Elas podem se manifestar através de sintomas tais como tosse ou respiração ofegante. Se tais sintomas aparecerem ou, inexplicavelmente, piorarem, o paciente deve ser reavaliado e a descontinuação da terapia com INFECTRIN 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 estão recebendo drogas que induzem hipercalemia. Monitorização rigorosa do potássio sérico é requerida nestes 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 decréscimo da função renal, doença hepática, desnutrição ou recebendo altas doses de SMZ-TMP, estão sob risco particular.

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 tinido foram relatados.

Efeitos colaterais gastrintestinais

Comum

Náusea (com ou sem vômito).

Raro

Estomatite, glossite e diarréia.

Muito raro

Enterocolite pseudomembranosa.

Casos de pancreatite aguda têm sido relatados, sendo que vários destes pacientes tinham doenças graves, incluindo pacientes portadores de AIDS (Síndrome da imunodeficiência adquirida).

Desordens hepato-biliares

Muito raro

Necrose hepática, hepatite, colestase, 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 contendo sulfonamidas, o uso de INFECTRIN tem, em raros casos, sido relacionado a fotossensibilidade, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e púrpura de Henoch-Schöenlein.

Desordens do sistema músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e dos ossos

Muito raro

Raros 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 do nitrogênio uréico sanguíneo, elevação da creatinina sérica e cristalúria foram reportados. Sulfonamidas, incluindo INFECTRIN, podem induzir a 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

Hiperpotassemia.

Incomum

Hiponatremia, hipoglicemia.

Desordens gastrintestinais

Muito comum

Anorexia, náusea com ou sem vômito, diarreia.

Desordens hepato-biliares

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.

Interferência em exames de laboratório

A trimetoprima pode alterar a dosagem do metotrexato sérico, quando a técnica de ligação protéica competitiva for utilizada, uma vez que se utiliza como proteína de ligação a diidrofolato-redutase. Porém esta interferência pode ser anulada caso seja utilizada a técnica por radioimunoensaio. INFECTRIN pode aumentar em cerca de 10% os valores de dosagem de creatinina da faixa normal, quando feita por reação de picrato alcalino de Jaffé.

SUPERDOSE

Sintomas: na superdosagem aguda podem ocorrer náusea, vômito, diarreia, cefaléia, vertigens, tontura, distúrbios mentais e visuais; cristalúria, hematúria e anemia podem ocorrer em casos severos. Na superdosagem crônica podem ocorrer depressão da medula óssea (trombocitopenia ou leucopenia) e discrasias sangüíneas por deficiência de ácido folínico.

Tratamento: Dependendo dos sintomas, recomendam-se as seguintes medidas terapêuticas: prevenção de absorção adicional, promoção da excreção renal através de diurese forçada (alcalinização da urina aumenta a eliminação de SMZ), hemodiálise (diálise peritoneal não é eficaz), controle do hemograma e de eletrólitos.

Na ocorrência de reações de hipersensibilidade pode ser necessário o emprego de corticóides.

Se ocorrer significativa discrasia sangüínea ou icterícia, deve-se instituir tratamento específico para estas condições. A administração de folinato de cálcio IM, 3 a 6 mg, por 5 a 7 dias é recomendada, para contrabalançar os efeitos da trimetoprima sobre a hematopoiese.

ARMAZENAGEM

Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e da umidade.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0367.0083

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou CRF-SP 08828

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286 Itapeverica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800-7016633

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

CS10-03

(Bula referência out/07 CDS 2.0A)