



Bac-Sulfitrin[®]

(sulfametoxazol + trimetoprima)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Solução injetável

80mg/mL + 16mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bac-Sulfitrin®

sulfametoxazol + trimetoprima

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Embalagem contendo 50 ampolas de 5mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

sulfametoxazol.....	80mg
trimetoprima	16mg
veículo q.s.p.....	1mL
(metabissulfito de sódio, propilenoglicol, álcool etílico, trolamina, álcool benzílico e água).	

Teor alcoólico: 7,68%

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bac-Sulfitrin® 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.

Bac-Sulfitrin® (infusão intravenosa)

Infecções do trato respiratório

Exacerbação aguda de bronquite crônica, quando há evidência de sensibilidade ao SMZ-TMP é uma boa razão para preferir esta combinação a um antibiótico simples.

Otite média em crianças, quando há evidência de sensibilidade ao SMZ-TMP é uma boa razão para preferir esta combinação a um antibiótico simples.

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

Infecções do trato urogenital

Infecções do trato urinário, uretrites gonocócica 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 (tratamento possivelmente em combinação com outros antibióticos), ex.: brucelose, osteomielite aguda e crônica, nocardiose, actinomicetoma, blastomicose sul-americana e septicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O Bac-Sulfitrin® 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.

Na otite média aguda, sua eficácia é similar à amoxicilina, cefaclor e ceftriaxona e é opção nas infecções causadas por *H. influenza* resistente a ampicilina ou, em pacientes com hipersensibilidade à penicilina. Pode ser usado na profilaxia da otite média recorrente e otite média crônica. Na sinusite aguda pode ser considerado agente de primeira linha. 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 se mostra eficaz na bronquite crônica agudizada. O Bac-Sulfitrin® é considerado droga de escolha na profilaxia e tratamento da pneumonia por *P. carinii* em adultos e crianças HIV positivos. Nestes pacientes, seu uso mostra-se também eficaz na profilaxia primária da toxoplasmose cerebral.

Nas infecções agudas não complicadas do trato urinário inferior, o Bac-Sulfitrin® tem eficácia similar ao ofloxacino e ciprofloxacino no tratamento com duração de 3 dias, similar ao norfloxacino e nitrofurantoína em estudos que avaliaram o tratamento por 7 dias e, ao ciprofloxacino, no tratamento por 10 dias. Também é efetivo na profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário. No tratamento da pielonefrite aguda não complicada, o Bac-Sulfitrin® tem eficácia similar ao cefaclor e ofloxacina e, quando usado em associação à gentamicina, induz significativamente menor resistência antimicrobiana do que a associação ampicilina e gentamicina, além do menor custo.

Nas prostatites agudas e crônicas mostra-se eficaz devido sua alta concentração no tecido prostático.

O Bac-Sulfitrin® demonstrou ser tão eficaz quanto à estreptomicina e, provavelmente, superior à tetraciclina no tratamento do cancroide. 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 Bac-Sulfitrin®.

Bac-Sulfitrin® é efetivo no tratamento das infecções gastrointestinais por *Salmonella*, *Shigella* e *E. coli* enteropatogênica. Na diarreia dos viajantes, estudos mostram eficácia similar ao ciprofloxacino, com o tratamento de 5 dias. Em adultos, o Bac-Sulfitrin® por 7 dias mostrou-se tão eficaz quanto a amoxicilina/ácido clavulânico em infecções de pele e subcutâneas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades e efeitos

O Bac-Sulfitrin® contém dois componentes ativos agindo sinergicamente pelo bloqueio sequencial de duas enzimas que catalisam estágios sucessivos da biossíntese do ácido folínico no microrganismo. Este mecanismo habitualmente resulta em atividade bactericida *in vitro* em concentrações nas quais as substâncias individualmente são apenas bacteriostáticas. Adicionalmente, o Bac-Sulfitrin® é frequentemente eficaz contra organismos que são resistentes a um dos seus dois componentes. Por causa de seu mecanismo de ação, o risco de resistência bacteriana é minimizado.

O efeito antibacteriano do Bac-Sulfitrin® *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.

Microrganismos geralmente sensíveis (CIM (Concentração Inibitória Mínima) < 80mg/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 microrganismos devem também ser considerados como sensíveis: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Microrganismos parcialmente sensíveis (CIM = 80 - 160mg/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 lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

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

(*) equivalente ao SMZ

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

A prevalência local de resistência ao Bac-Sulfitrin® entre as bactérias pertinentes à infecção tratada deve ser conhecida quando Bac-Sulfitrin® 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 Bac-Sulfitrin® 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:

	Teste do disco* Diâmetro da zona de inibição (mm)	Teste de diluição**	
		CIM (µg/mL)	
Sensível	≥16	≤2	≤38
Parcialmente sensível	11-15	4	76
Resistente	≤10	≥8	≥152

*Disco: 1,25µg TMP (trimetoprima) e 23,75µg 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, TMP e SMZ são rápidos e quase completamente absorvidos na porção superior do trato gastrointestinal. Após dose única de 160mg de TMP + 800mg de SMZ, picos de concentração plasmática de 1,5 - 3µg/mL para TMP e 40 - 80µg/mL para SMZ são obtidos 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, variam entre 1,3 e 2,8µg/mL para o TMP e entre 32 e 63µg/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 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, em associação, as concentrações de TMP e SMZ são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) para a maioria dos organismos susceptíveis. 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 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

Aproximadamente 50-70% da dose de TMP e 10-30% da dose de SMZ são excretadas inalteradas 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 glucuronídica; os metabólitos são inativos.

Eliminação

As meia-vidas dos dois componentes são muito semelhante (em média de 10 horas para TMP e 11 horas para SMZ). Elas não são significativamente alteradas em idosos. Ambas as substâncias, assim como seus metabólitos, são eliminados quase exclusivamente por via renal através 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 das substâncias é eliminada por via fecal.

Farmacocinética em condições clínicas especiais

As meia-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 15-30mL/min) as meia-vidas de ambos os componentes podem estar aumentadas, requerendo ajustes dos regimes de doses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bac-Sulfitrin® 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.

O Bac-Sulfitrin® também está contraindicado aos pacientes com história de hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima.

O produto não deve ser administrado em pacientes com histórico de trombocitopenia imunológica induzida por fármacos ou em pacientes com anemia megaloblástica devido a deficiência de folato.

O produto é contraindicado em pacientes com porfiria aguda.

O Bac-Sulfitrin® não deve ser administrado em combinação com dofetilida. (Ver item 6 - Interações medicamentosas).

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

Este medicamento é contraindicado na faixa etária de 0 a 6 semanas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Bac-Sulfitrin® deve ser administrado com cautela a pacientes com história de alergia e asma brônquica, pois em pessoas alérgicas, pode acarretar em reação alérgica nos pulmões e nas vias aéreas podendo ser fatal. Existe maior risco de reações adversas graves em pacientes idosos ou em pacientes que apresentem as

seguintes condições: insuficiência hepática, insuficiência renal ou uso concomitante de outras drogas (em cada caso, o risco pode ser relacionado à dosagem ou duração do tratamento). Êxito letal, embora raro, tem sido descrito relacionado com reações graves, tais como: discrasias sanguíneas, eritema exsudativo multiforme (Síndrome de Stevens Johnson), Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) e necrose hepática fulminante. Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com Bac-Sulfitrin® 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 Bac-Sulfitrin® devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento com Bac-Sulfitrin® deve ser suspenso. A não ser em casos excepcionais, Bac-Sulfitrin® 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, Bac-Sulfitrin® não deve ser administrado a pacientes portadores de deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas. Evite utilizar o medicamento em pacientes com função renal ou hepática prejudicada, em aqueles com possível deficiência de folato (por exemplo, idosos, alcoólatras crônicos, pacientes em terapia anticonvulsivante, pacientes com síndrome de má absorção e pacientes em estados de desnutrição). Pacientes em uso prolongado de Bac-Sulfitrin® (em particular, pacientes com insuficiência renal) devem fazer exame de urina e avaliação da função renal regularmente. Adequada administração de líquidos e diurese devem ser assegurados durante o tratamento para prevenir cristalúria. Notou-se que o TMP prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isto não é significativo em pacientes fenilcetonúricos em dieta de restrição apropriada. Como com todas as drogas contendo sulfonamidas, cuidado é desejável em pacientes com porfiria ou disfunção da tireoide. Pacientes que são acetiladores lentos podem ser mais suscetíveis a reações idiossincrásicas às sulfonamidas. Evite o uso de Bac-Sulfitrin® no tratamento da faringite estreptocócica. Estudos clínicos documentaram que pacientes com faringite estreptocócica β-hemolítica do grupo A têm uma maior incidência de falha bacteriológica quando tratados com sulfametoxazol + trimetoprima do que aqueles tratados com penicilina. Bac-Sulfitrin® contém metabisulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações do tipo alérgico, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos que podem ser ameaçadores à vida.

Prescrever Bac-Sulfitrin® na ausência de uma infecção bacteriana comprovada ou fortemente suspeita ou uma indicação profilática é improvável que beneficie o paciente e aumenta o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos.

Doses elevadas de trimetoprima induzem um aumento progressivo, mas reversível, das concentrações de potássio sérico. Hiponatremia severa e sintomática pode ocorrer em pacientes que recebem Bac-Sulfitrin®. Evite a coadministração de Bac-Sulfitrin® e leucovorina durante o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

Diarreia associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo Bac-Sulfitrin® e pode variar de diarreia leve a colite fatal.

Foi observado que o trimetoprima prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isso não tem significância em pacientes fenilcetonúricos com restrição alimentar adequada.

Síndrome de Dificuldade Aguda (SDRA): Foram notificados casos muito raros e graves de toxicidade respiratória, por vezes progredindo para Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), durante o tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima. Se desenvolver um agravamento inesperado da tosse e falta de ar, informe imediatamente o seu médico. Toxicidade respiratória: foram notificados casos muito raros e graves de toxicidade respiratória, por vezes progredindo para a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), durante o tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima. O aparecimento de sinais pulmonares como tosse, febre e dispneia em associação com sinais radiológicos de infiltrados pulmonares e deterioração da função pulmonar podem ser sinais preliminares de SDRA. Nestas circunstâncias, o sulfametoxazol + trimetoprima deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento adequado.

Linfocitose hemofagocítica (HLH): Foram notificados muito raramente casos de HLH em doentes tratados com sulfametoxazol + trimetoprima. A HLH é uma síndrome de ativação imunitária patológica potencialmente fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos de uma inflamação sistêmica excessiva (por exemplo, febre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenaemia, ferritina sérica elevada, citopenias e hemofagocitose). Os doentes que desenvolvem manifestações precoces de ativação imunitária patológica devem ser avaliados imediatamente. Se o diagnóstico de HLH for estabelecido, o tratamento com sulfametoxazol + trimetoprima deve ser interrompido.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

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

Em animais de experimentos, doses muito elevadas de TMP e SMZ produziram malformações fetais típicas Bac-Sulfitrin® - solução injetável - Bula para o profissional da saúde

de antagonismo de ácido fólico.

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que a exposição ao sulfametoxazol + trimetoprima durante a gravidez pode estar associada a um risco aumentado de malformações congênitas, particularmente defeitos do tubo neural, malformações cardiovasculares, defeitos do trato urinário, fissuras orais e pé torto.

Uma vez que tanto TMP como SMZ atravessam a barreira placentária e podem, portanto, interferir com o metabolismo do ácido fólico, Bac-Sulfitrin® 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, que está sendo tratada com Bac-Sulfitrin® receba concomitantemente 5 a 10mg de ácido fólico diariamente. Deve-se evitar o uso de Bac-Sulfitrin® durante o último estágio da gravidez tanto quanto possível devido ao risco de kernicterus no neonato.

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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou 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 seguir as doses recomendadas 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 Bac-Sulfitrin® deve ser a menor possível nessa população.

Pacientes pediátricos

Bac-Sulfitrin® 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 e modo de usar). Reações adversas graves e fatais, incluindo a síndrome de “gasping”, podem ocorrer em neonatos e bebês com baixo peso ao nascer tratados com formulações preservadas com álcool benzílico em soluções de infusão.

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".

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Este medicamento contém 10% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

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 Bac-Sulfitrin®, especialmente em pacientes idosos. Níveis séricos de digoxina devem ser monitorados.

Bac-Sulfitrin® - solução injetável - Bula para o profissional da saúde

Varfarina: foi descrito que Bac-Sulfitrin® pode aumentar significativamente o efeito antitrombótico do anticoagulante varfarina. Esta interação deve ser lembrada quando Bac-Sulfitrin® é dado a pacientes já sob terapêutica anticoagulante. Em tais casos, o tempo de coagulação deve ser novamente determinado.

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

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

Antidepressivos: a eficácia dos antidepressivos tricíclicos pode diminuir quando coadministrados com Bac-Sulfitrin®.

Metotrexato: as sulfonamidas, incluindo SMZ, podem competir com a ligação proteica 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. 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 do 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 25mg semanalmente podem desenvolver anemia megaloblástica se Bac-Sulfitrin® é prescrito concomitantemente.

Hipoglicemiantes orais: Bac-Sulfitrin®, assim como outras drogas contendo sulfonamidas, potencializa a dose de agentes 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.

Dofetilida: há evidências que trimetoprima pode interagir com dofetilida pela inibição de seu sistema de transporte renal. Trimetoprima 160mg em combinação com sulfametoxazol 800mg duas vezes ao dia, coadministrado com dofetilida 500µg 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 (Cmax). 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 contraindicada.

Influência em métodos diagnósticos

Bac-Sulfitrin®, especialmente o componente trimetoprima, pode interferir com a determinação sérica do metotrexato utilizando a técnica de ligação proteica competitiva, quando a desidrofolato 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%.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Bac-Sulfitrin® apresenta-se como solução límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Necessidade de aquisição de agulha:

Para aspiração antes da aplicação: 1 agulha hipodérmica 18G, tamanho 40 x 1,20mm.
Para aplicação do medicamento já diluído: 1 agulha hipodérmica 25 x 0,8mm ou 1 scalp calibre 21G ou 23G.

Métodos de administração

As ampolas de Bac-Sulfitrin® devem ser diluídas antes do uso. As seguintes soluções de infusão podem ser usadas para diluição:

- Glicose 5%
- Glicose 10%
- Xilitol 10%
- Solução de Ringer (USP XVIII)
- "MacroDEXIN" (dextran 70,6% em dextrose a 5%)
- Cloreto de sódio a 0,9%
- Cloreto de sódio a 0,45% + glicose a 2,5%

É importante observar o seguinte esquema de diluição, que é baseada em uma proporção de 25-30mL de solução de infusão para cada mL de Bac-Sulfitrin®:

- 1 ampola de Bac-Sulfitrin® (5mL) em 125mL de solução para infusão
- 2 ampolas de Bac-Sulfitrin® (10mL) em 250mL de solução para infusão
- 3 ampolas de Bac-Sulfitrin® (15mL) em 500mL de solução para infusão

As misturas com Bac-Sulfitrin® devem ser preparadas para administração imediata. Depois de adicionar o Bac-Sulfitrin®, a solução para infusão deve ser agitada para assegurar uma mistura completa. No caso de surgirem turvação ou cristalização da solução antes ou durante a administração, a infusão deve ser interrompida e uma nova infusão preparada. A solução para infusão de Bac-Sulfitrin® deve ser utilizada nas primeiras 6 horas após a sua preparação.

Recomendações de diluição para pacientes que requerem restrição de líquidos:

Nos casos onde é desejada restrição de líquido, cada 5mL de Bac-Sulfitrin® para infusão podem ser adicionados em 75mL de glicose a 5%, cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer. As soluções devem ser preparadas imediatamente antes do uso a temperatura ambiente e em local onde não incida diretamente a luz solar, devendo ser administradas dentro de 2 horas.

A fim de se alcançar concentrações sanguíneas eficazes, o período de infusão, que depende do volume a ser administrado, não deve ultrapassar uma hora e meia.

Normalmente, o período de administração é de 30-60 minutos.

Observação: as ampolas de Bac-Sulfitrin® para infusão venosa não devem ser injetadas diretamente na veia ou pelo cateter de infusão (borracha do soro) só devendo ser administradas depois de diluídas. A solução de infusão de Bac-Sulfitrin® já preparada não deve ser misturada com outras drogas ou soluções.

Incompatibilidades (solução para infusão)

Não administre qualquer produto adicionado à infusão de Bac-Sulfitrin®, em particular produtos que diminuam o pH abaixo de 8, quando precipitação pode ocorrer.

Levulose a 5%, solução de Hartmann e solução de bicarbonato de sódio a 1,4% não devem ser usadas como solução diluente para Bac-Sulfitrin® ampola.

Posologia

A administração parenteral de Bac-Sulfitrin® está indicada em casos nos quais a dose oral não é possível, especialmente em infecções pré e pós-operatórias, em infecções de organismos sensíveis como tifoide e paratifoide.

Dose padrão

Se a administração oral é impossível ou contraindicada, a ampola para infusão intravenosa somente pode ser usada seguindo diluição com as soluções de infusão apropriadas.

Dose padrão para adultos e crianças acima de 12 anos: 2 ampolas de 5mL, duas vezes ao dia (10mL, duas vezes ao dia) após diluição apropriada, pela manhã e à tarde.

Altas doses (para casos particularmente graves): 3 ampolas de 5mL, duas vezes ao dia (15mL, duas vezes ao dia), pela manhã e à tarde.

Crianças até 12 anos: a dose média é aproximadamente 2mL/5kg de peso corpóreo diariamente, dividido em duas doses iguais, de manhã e à tarde. Portanto, a dose recomendada para crianças é 6mg de TMP mais 30mg de SMZ por kg de peso corpóreo diariamente.

Duração do tratamento

Como regra geral, a formulação parenteral de Bac-Sulfitrin® deve ser usada somente durante o período no

qual o tratamento oral não é possível; a dose padrão deve ser usada por não mais do que 5 dias consecutivos e as altas doses não mais do que 3 dias consecutivos.

Método de administração

Bac-Sulfitrin® deve ser diluído antes do uso.

Posologias especiais

a. Pacientes com pneumonia por *Pneumocystis carinii*

A dose recomendada para pacientes com pneumonia por *P. carinii* é de até 20mg/kg de TMP e 100mg/kg de SMZ em 24 horas, dadas em doses iguais e fracionadas a cada 6 horas durante 14 dias.

b. Pacientes com insuficiência renal

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

Tabela 2. Dosagem recomendada para pacientes com insuficiência renal.	
Clearance de creatinina	Esquema posológico recomendado
Acima de 30mL/min.	Posologia padrão
15-30mL/min.	Metade da posologia padrão
menos de 15mL/min.	Não é recomendável o uso de Bac-Sulfitrin®

c. Pacientes com nocardiose: a dose diária recomendada para pacientes adultos com nocardiose é de 480 - 640mg de TMP e 2400 - 3200mg de SMZ por pelo menos 3 meses. Esta dose requer ajuste de acordo com a idade do paciente, o peso e a 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 do adulto mais jovem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas, Bac-Sulfitrin® é geralmente 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: ex.: febre, edema angioneurótico, reações anafilactoides, reações de hipersensibilidade e doença do soro. Infiltrados pulmonares, tais como ocorrem em alveolite alérgica ou eosinofílica, têm sido relatados. Elas podem se manifestar 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 Bac-Sulfitrin® 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 diarreia.

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 hepatobiliares

Muito raro: necrose hepática, hepatite, colestase, elevação de bilirrubinas e transaminases, e casos isolados de síndrome de desaparecimento do dueto 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 Bac-Sulfitrin® tem, em raros casos, sido relacionado à fotossensibilidade, eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) e púrpura de Henoch-Schöenlein.

Dermatose Neutrofílica Febril Aguda, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda, Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) possuem frequência desconhecida.

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 Bac-Sulfitrin®, podem induzir a aumento da diurese, particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca.

Reações locais relacionadas à infusão intravenosa

Infusão intravenosa de Bac-Sulfitrin® tem, ocasionalmente, aumentado efeitos locais como dor venosa leve a moderada e flebite.

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 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.

Interferência em exames de laboratório

O Bac-Sulfitrin®, especificamente o componente TMP, pode interferir com a dosagem do metotrexato

sérico quando se usa a técnica de ligação proteica competitiva, quando a diidrofolato redutase é utilizada como a proteína de ligação. Nenhuma interferência ocorre, entretanto, se o metotrexato é medido por radioimunoensaio. A presença de TMP e SMZ pode também interferir com a dosagem de creatinina pela reação de picrato alcalino de Jaffé, ocasionando um aumento de cerca de 10% nos valores da faixa de normalidade.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Sintomas da superdosagem aguda podem incluir náusea, vômito, diarreia, cefaleia, vertigens, tontura e distúrbios mentais e visuais; cristalúria, hematúria e anemia podem ocorrer em casos severos. Em superdosagem crônica, depressão da medula óssea, manifestada como trombocitopenia ou leucopenia e outras discrasias sanguíneas devidas à deficiência de ácido folínico podem ocorrer.

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 (nota: diálise peritoneal não é eficaz), monitorização hematológica e dos eletrólitos. Se ocorrer significativa discrasia sanguínea ou icterícia, deve-se instituir tratamento específico para estas condições. A administração de folinato de cálcio, por via intramuscular, de 3 a 6mg 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:

Registro: 1.5584.0346

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/09/2021	3765447/21-8	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2021	3765447/21-8	10457 SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2021	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Solução Injetável
10/02/2025	0185383254	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	10/02/2025	0185383254	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	10/02/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Solução Injetável
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	
-	-	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	-	-	10450 SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Solução Injetável