

1. Nome do medicamento

Cotrimoxazole Tablets BP 480mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido contém: 80mg Trimetoprim BP e 400mg Sulfametoxazol BP.

Excipientes: Ver secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Comprimidos

Comprimidos brancos, circulares, biselados, afiados, não revestidos, gravados COTRI/480 de um lado e lisos do outro.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

O cotrimoxazol é indicado em adultos e crianças (>12 a <18 anos) e adultos (>18 anos).

Os comprimidos de cotrimoxazol são indicados para o tratamento das seguintes infecções causadas por organismos sensíveis (ver secção 5.1):

- Tratamento e prevenção da *pneumonite por Pneumocystis jiroveci* ou 'PJP' .
- Tratamento e profilaxia da toxoplasmose
- Tratamento da nocardiose.

As seguintes infecções podem ser tratadas com cotrimoxazol quando houver evidência bacteriana de sensibilidade ao cotrimoxazol e uma boa razão para preferir a combinação de antibióticos em cotrimoxazol a um único antibiótico:

- Infecção aguda do trato urinário não complicada
- Otite média aguda
- Exacerbação aguda de bronquite crônica

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Recomendações Gerais de Dosagem

Quando a dosagem é expressa em "comprimidos", refere-se ao comprimido adulto, ou seja, 80 mg de Trimetoprim BP e 400 mg de Sulfametoxazol BP. Se outras formulações forem usadas, ajuste apropriado deve ser feito.

Recomendações de dosagem padrão para infecções agudas

Adultos (>18 anos):

DOSAGEM PADRÃO	
Idade	Comprimidos
>18 anos	2 comprimidos a cada 12 horas

Crianças com mais de 12 anos (>12 a <18 anos):

A dosagem padrão para crianças é equivalente a aproximadamente 6 mg de trimetoprim e 30 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por dia, administrados em duas doses igualmente divididas. Os horários para crianças são de acordo com a idade da criança e fornecidos na tabela abaixo:

Idade	Comprimidos
>12 a <18 anos	2 comprimidos a cada 12 horas

O tratamento deve ser continuado até que o paciente esteja livre de sintomas por dois dias; a maioria necessitará de tratamento por pelo menos 5 dias. Se a melhora clínica não for evidente após 7 dias de terapia, o paciente deve ser reavaliado.

Como alternativa à Dosagem Padrão para infecções agudas não complicadas do trato urinário inferior, a terapia de curto prazo de 1 a 3 dias de duração demonstrou ser eficaz.

Pacientes idosos:

Consulte Advertências e Precauções Especiais de Uso (Secção 4.4). Salvo especificação em contrário, aplica-se a dosagem padrão.

Função hepática prejudicada:

Não há dados disponíveis relacionados à dosagem em pacientes com função hepática comprometida.

Função renal prejudicada:

Recomendação de dosagem :

Crianças (>12 a <18 anos) e adultos (>18 anos):

Depuração de creatinina (ml/min)	Dosagem recomendada
>30	2 comprimidos a cada 12 horas
15 a 30	1 comprimido a cada 12 horas
<15	Não recomendado

Não existe informação disponível para crianças com idade igual ou inferior a 12 anos com insuficiência renal. Ver secção 5.2 para a farmacocinética na população pediátrica com função renal normal de ambos os componentes do Cotrimoxazol, TMP e SMZ.

Recomendam-se medições da concentração plasmática de sulfametoxazol em intervalos de 2 a 3 dias em amostras obtidas 12 horas após a administração de Cotrimoxazol. Se a concentração de sulfametoxazol total exceder 150 microgramas/ml, o tratamento deve ser interrompido até que o valor caia abaixo de 120 microgramas/ml.

Pneumonite por *Pneumocystis jirovecii*

Tratamento - Crianças (>12 a <18 anos) e adultos (>18 anos):

Recomenda-se uma dosagem mais alta, usando 20 mg de trimetoprim e 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por dia em duas ou mais doses divididas por duas semanas. O objectivo é obter níveis plasmáticos ou séricos máximos de trimetoprim maiores ou iguais a 5 microgramas/ml (verificados em pacientes que recebem infusões de 1 hora de cotrimoxazol intravenoso). (Ver 4.8 Efeitos Indesejáveis).

Prevenção - Adultos (>18 anos):

Os seguintes esquemas de dose podem ser usados: 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol diariamente, 7 dias por semana. 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol três vezes por semana em dias alternados. 320 mg de trimetoprim/1600 mg de sulfametoxazol por dia em duas doses divididas três vezes por semana em dias alternados.

Prevenção - Crianças (>12 a <18 anos):

A dosagem padrão para crianças é equivalente a aproximadamente 6 mg de trimetoprim e 30 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por dia, administrados em duas doses igualmente divididas. Os seguintes esquemas de dose podem ser usados durante o período de risco:

Idade	Comprimidos
>12 a <18 anos	2 comprimidos a cada 12 horas, sete dias por semana
>12 a <18 anos	2 comprimidos a cada 12 horas, três vezes por semana em dias alternativos
>12 a <18 anos	2 comprimidos a cada 12 horas, três vezes por semana em dias consecutivos
>12 a <18 anos	4 comprimidos uma vez por dia, três vezes por semana em dias consecutivos

A dose diária administrada em um dia de tratamento aproxima-se de 150 mg de trimetoprim/m²/dia e 750 mg de sulfametoxazol/m²/dia. A dose diária total não deve exceder 320 mg de trimetoprim e 1600 mg de sulfametoxazol.

Nocardiose - Adultos (>18 anos):

Não há consenso sobre a dosagem mais adequada. Doses adultas de 6 a 8 comprimidos por dia por até 3 meses foram usadas.

Toxoplasmose:

Não há consenso sobre a dosagem mais adequada para o tratamento ou profilaxia dessa condição. A decisão deve ser baseada na experiência clínica. Para profilaxia, no entanto, as dosagens sugeridas para a prevenção da *pneumonite por Pneumocystis jirovecii* podem ser apropriadas.

Modo de administração:

Oral.

Pode ser preferível tomar Cotrimoxazol com alguns alimentos ou bebidas para minimizar a possibilidade de distúrbios gastrointestinais.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa, sulfonamidas, trimetoprim, cotrimoxazol ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- O cotrimoxazol não deve ser administrado a pacientes com insuficiência grave da função hepática.
- Contra-indicado em insuficiência renal grave, onde medições repetidas da concentração plasmática não podem ser realizadas.
- O cotrimoxazol não deve ser administrado a lactentes durante as primeiras 6 semanas de vida.
- O cotrimoxazol não deve ser administrado a pacientes com histórico de trombocitopenia imune induzida por drogas com uso de trimetoprim e/ou sulfonamidas.
- O cotrimoxazol não deve ser administrado a pacientes com porfíria aguda.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Reacções adversas com risco de vida

Fatalidades, embora muito raras, ocorreram devido a reacções graves, incluindo síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, necrose hepática fulminante, agranulocitose, anemia aplástica, outras discrasias sanguíneas e hipersensibilidade do trato respiratório.

- Reacções cutâneas com risco de vida, síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram relatadas com o uso de cotrimoxazol.

- Os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reacções cutâneas. O maior risco de ocorrência de SSJ ou NET ocorre nas primeiras semanas de tratamento.

- Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ ou NET (por exemplo erupção cutânea progressiva frequentemente com bolhas ou lesões nas mucosas) ou DRESS (por exemplo febre, eosinofilia), o tratamento com cotrimoxazol deve ser descontinuado (ver secção 4.8).

- Os melhores resultados no manejo de SSJ, TEN e DRESS vêm do diagnóstico precoce e da descontinuação imediata de qualquer medicamento suspeito. A retirada precoce está associada a um melhor prognóstico.

- Se o paciente desenvolveu SSJ, TEN e DRESS com o uso de cotrimoxazol, o cotrimoxazol não deve ser reiniciado neste paciente em nenhum momento.

- No início do tratamento, a ocorrência de eritema febril generalizado associado a pústulas, deve levantar a suspeita de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver secção 4.8); requer a interrupção do tratamento e contra-indica qualquer nova administração de Cotrimoxazol isoladamente ou em combinação com outros medicamentos.

Linfocitose hemofagocítica (HLH)

Casos de HLH foram relatados muito raramente em pacientes tratados com cotrimoxazol. HLH é uma síndrome de ativação imune patológica com risco de vida, caracterizada por sinais e sintomas clínicos de inflamação sistêmica excessiva (por exemplo, febre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias e hemofagocitose). Os pacientes que desenvolvem manifestações precoces de ativação imune patológica devem ser avaliados imediatamente. Se o diagnóstico de HLH for estabelecido, o tratamento com cotrimoxazol deve ser descontinuado.

Toxicidade respiratória

Casos muito raros e graves de toxicidade respiratória, algumas vezes progredindo para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), foram relatados durante o tratamento com cotrimoxazol. 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. Nessas circunstâncias, o cotrimoxazol deve ser descontinuado e deve ser administrado o tratamento adequado.

Pacientes idosos

Cuidados especiais são sempre recomendados no tratamento de pacientes idosos porque, como grupo, eles são mais susceptíveis a reações adversas e mais propensos a sofrer efeitos graves como resultado, particularmente quando existem condições complicadas, por exemplo, insuficiência renal e/ou hepática e/ou concomitante uso de outras drogas.

Pacientes com insuficiência renal

Para doentes com compromisso renal conhecido devem ser adotadas medidas especiais (ver secção 4.2).

Saída urinária

Um débito urinário adequado deve ser mantido em todos os momentos. A evidência de cristalúria *in vivo* é rara, embora cristais de sulfonamida tenham sido observados na urina resfriada de pacientes tratados. Em pacientes que sofrem de desnutrição, o risco pode ser aumentado.

Folato

Hemogramas mensais regulares são aconselháveis quando o cotrimoxazol é administrado por longos períodos, ou para pacientes com deficiência de folato ou idosos; uma vez que existe a possibilidade de alterações assintomáticas nos índices laboratoriais hematológicos devido à falta de folato disponível. A suplementação com ácido fólico pode ser considerada durante o tratamento, mas deve ser iniciada com cautela devido à possível interferência na eficácia antimicrobiana (ver secção 4.5).

Pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

Em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD), pode ocorrer hemólise.

Pacientes com atopia grave ou asma brônquica

O cotrimoxazol deve ser administrado com cautela a pacientes com atopia grave ou asma brônquica.

Tratamento da faringite estreptocócica por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A

O cotrimoxazol não deve ser usado no tratamento da faringite estreptocócica por estreptococos beta-hemolíticos do Grupo A; a erradicação desses organismos da orofaringe é menos eficaz do que com a penicilina.

Metabolismo da fenilalanina

Observou-se que o trimetoprim prejudica o metabolismo da fenilalanina, mas isso não é significativo em pacientes fenilcetonúricos com restrição alimentar adequada.

Pacientes com ou em risco de porfiria

A administração de cotrimoxazol a pacientes com risco conhecido ou suspeito de porfiria aguda deve ser evitada. Tanto o trimetoprim quanto as sulfonamidas (embora não especificamente sulfametoxazol) foram associados à exacerbação clínica da porfiria.

Pacientes com hipercalemia e hiponatremia

O monitoramento cuidadoso do potássio sérico é necessário em pacientes com risco de hipercalemia e hiponatremia.

Acidose metabólica

O cotrimoxazol tem sido associado à acidose metabólica quando outras possíveis causas subjacentes foram excluídas. A monitorização cuidadosa é sempre aconselhável quando há suspeita de acidose metabólica.

Pacientes com distúrbios hematológicos graves

Excepto sob supervisão cuidadosa, o cotrimoxazol não deve ser administrado a doentes com doenças hematológicas graves (ver secção 4.8). O cotrimoxazol foi administrado a pacientes recebendo terapia citotóxica com pouco ou nenhum efeito adicional na medula óssea ou no sangue periférico.

A combinação de antibióticos em cotrimoxazol só deve ser usada quando, na opinião do médico, os benefícios do tratamento superarem quaisquer riscos possíveis; deve-se considerar o uso de um único agente antibacteriano eficaz.

Informações sobre o teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação com exames laboratoriais: O trimetoprim pode interferir na estimativa da creatinina sérica/plasmática quando se utiliza a reacção de picrato alcalino. Isso pode resultar em superestimação da creatinina sérica/plasmática da ordem de 10%. A depuração da creatinina é reduzida: a secreção tubular renal de creatinina diminui de 23% para 9%, enquanto a filtração glomerular permanece inalterada.

Zidovudina : em algumas situações, o tratamento concomitante com zidovudina pode aumentar o risco de reacções adversas hematológicas ao cotrimoxazol. Se for necessário tratamento concomitante, deve ser considerada a monitorização dos parâmetros hematológicos.

Ciclosporina: foi observada deterioração reversível da função renal em pacientes tratados com cotrimoxazol e ciclosporina após transplante renal.

Rifampicina: O uso concomitante de rifampicina e co-trimoxazol resulta em um encurtamento da meia-vida plasmática do trimetoprim após um período de cerca de uma semana. Isto não é pensado para ser de significado clínico.

Quando o trimetoprim é administrado simultaneamente com drogas que formam catiões em pH fisiológico, e também são parcialmente excretados por secreção renal activa (ex . uma ou ambas as drogas.

Diuréticos (tiazidas): em pacientes idosos recebendo diuréticos concomitantemente, principalmente tiazidas, parece haver um risco aumentado de trombocitopenia com ou sem púrpura.

Pirimetamina: relatos ocasionais sugerem que pacientes recebendo pirimetamina em doses superiores a 25 mg semanais podem desenvolver anemia megaloblástica se cotrimoxazol for prescrito concomitantemente.

Varfarina: foi demonstrado que o cotrimoxazol potencializa a actividade anticoagulante da varfarina através da inibição estereosseletiva de seu metabolismo. O sulfametoxazol pode

deslocar a varfarina dos locais de ligação às proteínas plasmáticas da albumina *in vitro*. É aconselhável um controle cuidadoso da terapia anticoagulante durante o tratamento com Co-Trimoxazol.

Fenitoína: O cotrimoxazol prolonga a meia-vida da fenitoína e, se coadministrado, pode resultar em efeito excessivo da fenitoína. Aconselha-se a monitorização cuidadosa do estado do doente e dos níveis séricos de fenitoína.

Digoxina: o uso concomitante de trimetoprim com digoxina demonstrou aumentar os níveis plasmáticos de digoxina em uma proporção de pacientes idosos.

Metotrexato: o cotrimoxazol pode aumentar os níveis plasmáticos livres de metotrexato. Se o Cotrimoxazol for considerado uma terapia apropriada em pacientes recebendo outros medicamentos antifolatos, como o metotrexato, um suplemento de folato deve ser considerado (ver secção 4.4).

O trimetoprim interfere com os ensaios de metotrexato sérico quando a diidrofolato redutase de *Lactobacillus casei* é utilizada no ensaio. Não ocorre interferência se o metotrexato for medido por radioimunoensaio.

Lamivudina: a administração de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg (cotrimoxazol) causa um aumento de 40% na exposição à lamivudina devido ao componente trimetoprim. A lamivudina não tem efeito sobre a farmacocinética de trimetoprim ou sulfametoxazol.

A interação com agentes hipoglicemiantes de sulfonilureia é incomum, mas foi relatada potencialização.

Hipercalemia: deve-se ter cautela em pacientes tomando quaisquer outros medicamentos que possam causar hipercalemia, por exemplo, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina e diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona. O uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) pode resultar em hipercalemia clinicamente relevante.

Repaglinida: o trimetoprim pode aumentar a exposição da repaglinida, o que pode resultar em hipoglicemia.

Ácido fólico: a suplementação de ácido fólico demonstrou interferir na eficácia antimicrobiana do sulfametoxazol-trimetoprim. Isso foi observado na profilaxia e tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

Contraceptivos: foram relatadas falhas nos contraceptivos orais com antibióticos. O mecanismo deste efeito não foi elucidado. Mulheres em tratamento com antibióticos devem usar temporariamente um método de barreira além do contraceptivo oral, ou escolher outro método de contracepção.

Azatioprina: Existem relatos clínicos conflitantes de interações entre azatioprina e trimetoprim-sulfametoxazol, resultando em graves anormalidades hematológicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Trimetoprim e sulfametoxazol atravessam a placenta e sua segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Estudos de caso-controle mostraram que pode haver uma associação entre a exposição a antagonistas do folato e defeitos congênitos em humanos.

O trimetoprim é um antagonista do folato e, em estudos em animais, ambos os agentes demonstraram causar anomalias fetais (ver secção 5.3).

O cotrimoxazol não deve ser usado na gravidez, particularmente no primeiro trimestre, a menos que seja claramente necessário. A suplementação de folato deve ser considerada se o cotrimoxazol for usado na gravidez.

O sulfametoxazol compete com a bilirrubina pela ligação à albumina plasmática. Como os níveis de drogas de origem materna persistem por vários dias no recém-nascido, pode haver risco de precipitar ou exacerbar a hiperbilirrubinemia neonatal, com risco teórico associado de kernicterus, quando o cotrimoxazol é administrado à mãe próximo ao

momento do parto. Esse risco teórico é particularmente relevante em bebês com risco aumentado de hiperbilirrubinemia, como aqueles que são prematuros e aqueles com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Aleitamento

Os componentes do cotrimoxazol (trimetoprim e sulfametoxazol) são excretados no leite materno. A administração de cotrimoxazol deve ser evitada no final da gravidez e em lactantes, quando a mãe ou o bebê apresentam, ou correm risco particular de desenvolver, hiperbilirrubinemia. Além disso, a administração de cotrimoxazol deve ser evitada em lactentes com menos de oito semanas devido à predisposição dos lactentes à hiperbilirrubinemia.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para investigar o efeito do cotrimoxazol no desempenho de condução ou na capacidade de operar máquinas. Além disso, um efeito prejudicial em tais actividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da droga. No entanto, o estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos do cotrimoxazol devem ser levados em consideração ao considerar a capacidade do paciente de operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As categorias de frequência associadas aos eventos adversos abaixo são estimativas. Para a maioria dos eventos, dados adequados para estimar a incidência não estavam disponíveis. Além disso, os eventos adversos podem variar em sua incidência dependendo da indicação.

Dados de grandes ensaios clínicos publicados foram usados para determinar a frequência de eventos adversos muito comuns a raros. Eventos adversos muito raros foram determinados principalmente a partir de dados de experiência pós-comercialização e, portanto, referem-se à taxa de notificação em vez de uma frequência "verdadeira".

Lista tabulada de reacção adversa

A seguinte convenção foi usada para a classificação de eventos adversos em termos de frequência: 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 $< 1/1.000$, muito raros $< 1/10.000$, desconhecido - não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Efeitos colaterais
Infecções e infestações	Comum	Supercrescimento fúngico.
	Muito raro	Colite pseudomembranosa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia megaloblástica, anemia aplástica, anemia hemolítica, metemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólise em certos pacientes susceptíveis com deficiência de G-6-PD.
Distúrbios do sistema imunológico	Muito raro	Doença do soro, reacção anafilática, miocardite alérgica, vasculite de hipersensibilidade semelhante à púrpura de <i>Henoch-Schoenlein</i> , periarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico. Reacções de hipersensibilidade graves associadas a PJP*, erupção cutânea, pirexia, neutropenia, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, hipercaliemia, hiponatremia, rabdomiólise.
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Hipercaliemia.
	Muito raro	Hipoglicemia, hiponatremia, diminuição do apetite, acidose metabólica
Distúrbios psiquiátricos	Muito raro	Depressão, alucinação.
	Não conhecido	Transtorno psicótico.
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Dor de cabeça.
	Muito raro	Meningite asséptica *, convulsões, neuropatia periférica, ataxia, tontura.
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Muito raro	Vertigem, zumbido
Distúrbios oculares	Muito raro	Uveíte
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito raro	Tosse*, dispneia*, infiltração pulmonar*.
Problemas gastrointestinais	Comum	Náusea, diarreia.
	Incomum	Vômito.
	Muito raro	Glossite, estomatite, pancreatite.
Distúrbios hepatobiliares	Muito raro	Aumento das transaminases, aumento da bilirrubina no sangue, icterícia colestática, necrose hepática
	Comum	Irritação na pele

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo*	Muito raro	Reacção de fotossensibilidade, angiodema, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) *, necrólise epidérmica tóxica (NET) *. Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).
	Não conhecido	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)*
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito raro	Artralgia, mialgia.
Distúrbios renais e urinários	Muito raro	Insuficiência renal (às vezes relatada como insuficiência renal), nefrite tubulointersticial e síndrome de uveíte, acidose tubular renal

Meningite asséptica

A meningite asséptica foi rapidamente reversível com a retirada da droga, mas recorreu em vários casos na reexposição ao cotrimoxazol ou ao trimetoprim sozinho.

Reacções de hipersensibilidade pulmonar

Tosse, dispneia e infiltração pulmonar podem ser indicadores precoces de hipersensibilidade respiratória que, embora muito rara, tem sido fatal.

Distúrbios hepatobiliares

A icterícia colestática e a necrose hepática podem ser fatais.

Reacções adversas cutâneas graves (SCARs)

Síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) foram relatados como potencialmente fatais (ver secção 4.4).

Como com qualquer outro medicamento, reacções alérgicas como erupção cutânea com coceira e urticária podem ocorrer em pacientes com hipersensibilidade aos componentes do medicamento. Foram observados casos muito raros de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver secção 4.4).

Efeitos associados ao tratamento da Pneumocystis jirovecii Pneumonite (PJP).

Reacções de hipersensibilidade graves, erupção cutânea, pirexia, neutropenia, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, hipercalemia, hiponatremia, rabdomiólise.

Nas altas dosagens usadas para o tratamento da PJP, foram relatadas reacções graves de hipersensibilidade, necessitando a interrupção da terapia. Reacções graves de hipersensibilidade foram relatadas em pacientes com PJP em reexposição ao cotrimoxazol, às vezes após um intervalo de dosagem de alguns dias.

Rabdomiólise foi relatada em pacientes HIV positivos recebendo trimetoprim-sulfametoxazol para profilaxia ou tratamento de PJP.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme em: www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Náuseas, vômitos, tonturas e confusão são prováveis sinais/sintomas de superdosagem. Depressão da medula óssea foi relatada na superdosagem aguda de trimetoprim.

Tratamento

Se o vômito não ocorreu, a indução do vômito pode ser desejável. A lavagem gástrica pode ser útil, embora a absorção do trato gastrointestinal seja normalmente muito rápida e completa em aproximadamente duas horas. Isso pode não ser o caso na superdosagem grosseira. Dependendo do estado da função renal, a administração de fluidos é recomendada se a produção de urina for baixa.

Tanto o trimetoprim quanto o sulfametoxazol activo são moderadamente dialisáveis por hemodiálise. A diálise peritoneal não é eficaz.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico - Sulfonamidas e trimetoprim, incl. derivados;

Código ATC: **J01EE01**

Mecanismo de acção

O cotrimoxazol é um medicamento antibacteriano composto por dois princípios activos, sulfametoxazol e trimetoprim. O sulfametoxazol é um inibidor competitivo da enzima dihidropteroato sintetase. O sulfametoxazol inibe competitivamente a utilização do ácido para-aminobenzóico (PABA) na síntese de diidrofolato pela célula bacteriana, resultando em bacteriostase. O trimetoprim inibe reversivelmente a diidrofolato redutase bacteriana (DHFR), uma enzima ativa na via metabólica do folato que converte diidrofolato em tetraidrofolato. Dependendo das condições, o efeito pode ser bactericida. Assim, trimetoprim e sulfametoxazol bloqueiam duas etapas consecutivas na biossíntese de purinas e, portanto, ácidos nucleicos essenciais para muitas bactérias. Esta acção produz marcada potenciação da actividade *in vitro* entre os dois agentes.

O trimetoprim liga-se ao DHFR plasmodial, mas com menos força do que à enzima bacteriana. Sua afinidade para DHFR de mamífero é cerca de 50.000 vezes menor do que para a enzima bacteriana correspondente.

Mecanismo de resistência

Estudos in vitro mostraram que a resistência bacteriana pode se desenvolver mais lentamente com sulfametoxazol e trimetoprim em combinação do que com sulfametoxazol ou trimetoprim isoladamente.

A resistência ao sulfametoxazol pode ocorrer por diferentes mecanismos. Mutações bacterianas causam um aumento na concentração de PABA e, assim, superam a competição com o sulfametoxazol, resultando em uma redução do efeito inibitório sobre a enzima dihidropteroato sintetase. Outro mecanismo de resistência é mediado por plasmídeo e resulta da produção de uma enzima dihidropteroato sintetase alterada, com afinidade reduzida para o sulfametoxazol em comparação com a enzima do tipo selvagem.

A resistência ao trimetoprim ocorre através de uma mutação mediada por plasmídeo que resulta na produção de uma enzima diidrofolato redutase alterada com uma afinidade reduzida pelo trimetoprim em comparação com a enzima do tipo selvagem.

A trimetoprim liga-se ao DHFR plasmodial, mas com menos força do que à enzima bacteriana. Sua afinidade para DHFR de mamífero é cerca de 50.000 vezes menor do que para a enzima bacteriana correspondente.

Muitas bactérias patogênicas comuns são susceptíveis *in vitro* ao trimetoprim e ao sulfametoxazol em concentrações bem abaixo daquelas alcançadas no sangue, fluidos teciduais e urina após a administração das doses recomendadas. Em comum com outros antibióticos, no entanto, a actividade *in vitro* não implica necessariamente que a eficácia clínica tenha sido demonstrada e deve-se notar que o teste de susceptibilidade satisfatório é alcançado apenas com meios recomendados livres de substâncias inibidoras, especialmente timidina e timina.

Pontos de interrupção do teste de susceptibilidade

Limites do EUCAST (Comitê Europeu de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana)

Enterobacteriaceae : $S \leq 2$ $R > 4$

S. maltophilia: $S \leq 4$ $R > 4$

Acinetobacter : $S \leq 2$ $R > 4$

Estafilococos : $S \leq 2$ $R > 4$

Enterococo : $S \leq 0,032$ $R > 1$

Streptococcus ABCG : $S \leq 1$ $R > 2$

Streptococcus pneumoniae : S ≤ 1 R > 2

Hemophilus influenza : S ≤ 0,5 R > 1

Moraxella catarrhalis : S ≤ 0,5 R > 1

Pseudomonas aeruginosa e outras não enterobacteriaceae : S ≤ 2* R > 4*

S = susceptível, R = resistente. *Estes são pontos de interrupção CLSI, pois não há pontos de interrupção EUCAST actualmente disponíveis para esses organismos.

Trimetoprim: sulfametoxazol na proporção 1:19. Os pontos de interrupção são expressos como concentração de trimetoprim.

Espectro antibacteriano

A prevalência de resistência pode variar geograficamente e com o tempo para espécies seleccionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve-se procurar aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções seja questionável. Esta informação fornece apenas uma orientação aproximada sobre as probabilidades de os microrganismos serem susceptíveis ou não ao trimetoprim/sulfametoxazol.

A susceptibilidade do trimetoprim/sulfametoxazol contra várias bactérias é mostrada na tabela abaixo:

Espécies comumente susceptíveis:
Aeróbios Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeróbios Gram-negativos: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>

Moraxella catarrhalis

Salmonella spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia spp.

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema:

Aeróbios Gram-positivos:

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Nocardia spp.

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Aeróbios Gram-negativos:

Citrobacter spp.

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providência spp.

Serratia marcesans

Organismos inerentemente resistentes:

Aeróbios Gram-negativos:

Pseudomonas aeruginosa

Shigella spp.

Vibrio cholera

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, trimetoprim e sulfametoxazol são rápida e quase completamente absorvidos. A presença de alimentos não parece retardar a absorção. Os níveis máximos no sangue ocorrem entre uma e quatro horas após a ingestão e o nível atingido está relacionado com a dose. Níveis eficazes persistem no sangue por até 24 horas após uma dose terapêutica. Níveis de estado estacionário em adultos são alcançados após a administração de 2-3 dias. Nenhum dos componentes tem um efeito apreciável nas concentrações alcançadas no sangue pelo outro.

Distribuição

Aproximadamente 50% do trimetoprim no plasma está ligado a proteínas.

Os níveis teciduais de trimetoprim são geralmente mais altos do que os níveis plasmáticos correspondentes, os pulmões e os rins apresentam concentrações especialmente altas. As concentrações de trimetoprim excedem as do plasma no caso de bile, fluido e tecido prostático, saliva, escarro e secreções vaginais. Os níveis no humor aquoso, leite materno, líquido cefalorraquidiano, líquido do ouvido médio, líquido sinovial e líquido tecidual (intestinal) são adequados para a actividade antibacteriana. O trimetoprim passa para o líquido amniótico e tecidos fetais atingindo concentrações próximas às do soro materno.

Aproximadamente 66% do sulfametoxazol no plasma está ligado a proteínas. A concentração de sulfametoxazol activo no líquido amniótico, humor aquoso, bile, líquido cefalorraquidiano, líquido do ouvido médio, escarro, líquido sinovial e líquido tecidual (intersticial) é da ordem de 20 a 50% da concentração plasmática.

Biotransformação

A excreção renal de sulfametoxazol intacto é responsável por 15-30% da dose. Este fármaco é metabolizado mais extensivamente do que o trimetoprim, via acetilação, oxidação ou glucuronidação. Durante um período de 72 horas, aproximadamente 85% da

dose pode ser contabilizada na urina como droga inalterada mais o metabólito principal (N4-acetilado).

Eliminação

A meia-vida do trimetoprim no homem está na faixa de 8,6 a 17 horas na presença de função renal normal. É aumentada por um fator de 1,5 a 3,0 quando a depuração da creatinina é inferior a 10 ml/minuto. Parece não haver diferença significativa em pacientes idosos em comparação com pacientes jovens.

A principal via de excreção do trimetoprim é renal e aproximadamente 50% da dose é excretada na urina dentro de 24 horas como fármaco inalterado. Vários metabólitos foram identificados na urina. As concentrações urinárias de trimetoprim variam amplamente.

A meia-vida do sulfametoxazol no homem é de aproximadamente 9 a 11 horas na presença de função renal normal.

Não há alteração na meia-vida do sulfametoxazol ativo com redução da função renal, mas há prolongamento da meia-vida do principal metabólito acetilado quando a depuração da creatinina é inferior a 25 ml/minuto.

A principal via de excreção do sulfametoxazol é renal; entre 15% e 30% da dose recuperada na urina está na forma ativa.

A farmacocinética na população pediátrica com função renal normal de ambos os componentes do Cotrimoxazol, TMP e SMZ é dependente da idade. A eliminação de TMP-SMZ é reduzida em recém-nascidos, durante os primeiros dois meses de vida, depois disso tanto TMP quanto SMZ apresentam uma eliminação mais alta com uma depuração corporal mais alta e uma meia-vida de eliminação mais curta. As diferenças são mais proeminentes em lactentes jovens (> 1,7 meses até 24 meses) e diminuem com o aumento da idade, em comparação com crianças pequenas (1 ano até 3,6 anos), crianças (7,5 anos e < 10 anos) e adultos (ver secção 4.2).

O trimetoprim é uma base fraca com pKa de 7,4. É lipofílico. Os níveis teciduais de trimetoprim são geralmente mais altos do que os níveis plasmáticos correspondentes, os pulmões e os rins apresentam concentrações especialmente altas. As concentrações de

trimetoprim excedem as do plasma no caso de bile, fluido e tecido prostático, saliva, escarro e secreções vaginais. Os níveis no humor aquoso, leite materno, líquido cefalorraquidiano, líquido do ouvido médio, líquido sinovial e líquido tecidual (intestinal) são adequados para a actividade antibacteriana. O trimetoprim passa para o líquido amniótico e tecidos fetais atingindo concentrações próximas às do soro materno.

Em pacientes idosos, há redução da depuração renal do sulfametoxazol.

População de pacientes especiais

Insuficiência renal

A meia-vida de eliminação do trimetoprim é aumentada por um fator de 1,5-3,0 quando a depuração da creatinina é inferior a 10 mL/minuto. Quando a depuração da creatinina cai abaixo de 30 mL/min, a dose de Cotrimoxazol deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com lesão grave do parênquima hepático, pois pode haver alterações na absorção e biotransformação de trimetoprim e sulfametoxazol.

Pacientes idosos

Em pacientes idosos, foi observada uma ligeira redução na depuração renal de sulfametoxazol, mas não de trimetoprim.

População pediátrica

Ver regime de dosagem especial (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia reprodutiva: Em doses superiores à dose terapêutica humana recomendada, foi relatado que trimetoprim e sulfametoxazol causam fenda palatina e outras anormalidades fetais em ratos, achados típicos de um antagonista do folato. Efeitos com

trimetoprim foram evitáveis pela administração de folato dietético. Em coelhos, a perda fetal foi observada em doses de trimetoprim em excesso das doses terapêuticas humanas.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Amido de Milho BP

Talco Purificado BP

Estearato de Magnésio BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Sílica Coloidal Anidra BP

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Cotrimoxazol 480 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisters.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

1557

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

23 de Dezembro 2019

10. Data da revisão do texto