

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Septin- Comprimidos 480mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de Trimetoprima BP e 400 mg de Sulfametoxazol BP.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Oral:

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trimetoprima-sulfametoxazol só deve ser usado quando, a critério do médico, os benefícios do tratamento superam quaisquer possíveis riscos; deve-se levar em consideração o uso de um único agente antibacteriano eficaz. A suscetibilidade in vitro das bactérias aos antibióticos varia geograficamente e com o tempo; a local situação deve ser sempre considerada ao selecionar a terapia antibiótica.

Oral:

Infeções do trato urinário:

Tratamento de infeções agudas não complicadas do trato urinário. Recomenda-se que iniciais episódios de infeções não complicadas do trato urinário sejam tratados com um único antibacteriano eficaz agente em vez da combinação.

Infeções do trato respiratório:

Tratamento da otite média Trimetoprima-sulfametoxazol não é indicado para uso profilático ou administração prolongada em otite média.

Tratamento de exacerbações agudas de bronquite crônica.

Tratamento e prevenção da pneumonite por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções do trato genital:

Tratamento da gonorreia, incluindo infeções orofaríngeas e anorretais (ver secção 4.2). Este regime é menos eficaz em algumas partes do mundo devido a doenças causadas por organismos.

Tratamento da infeção cancróide (ver secção 4.2). Este regime pode ser menos eficaz em algumas partes do mundo devido a doenças causadas por organismos resistentes.

Tratamento do granuloma inguinal (venéreo) (ver secção 4.2).

Infeções do trato gastrointestinal:

Os médicos devem estar cientes de que a terapia de primeira linha no manejo de todos os pacientes com doença diarreica é a manutenção de uma hidratação adequada.

Tratamento da cólera, como adjuvante na reposição de fluidos e eletrólitos, quando o organismo demonstrou ser sensível in vitro.

Tratamento da shigelose, este regime pode ser menos eficaz em algumas partes do mundo devido a organismos resistentes.

Tratamento da diarreia dos viajantes (incluindo gastroenterite devida a *Escherichia enterotoxigénica coli*).

Outras infecções bacterianas causadas por organismos sensíveis:

Há uma série de outras infecções bacterianas causadas por organismos sensíveis para os quais o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima pode ser apropriado; o uso de trimetoprima-sulfametoxazol em tais condições deve ser baseado na experiência clínica e dados in vitro locais.

Trimetoprima e sulfametoxazol podem ser úteis em:

- Tratamento de nocardiose (ver secção 4.2).
- Toxoplasmose.
- Brucelose (terapia de segunda linha), quando usado em combinação com gentamicina ou rifampicina.
- Melioidose, quando usado em combinação com ceftazidima ou cefoperazona/sulbactam.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Oral:

Quando a dosagem é expressa como "comprimidos", refere-se ao comprimido para adultos, ou seja, 80 mg de Trimetoprim BP e 400 mg de Sulfametoxazol BP. Se outras formulações forem usadas, ajuste apropriado deve ser feito. Pode ser preferível tomar trimetoprima-sulfametoxazol com alguns alimentos ou bebidas para minimizar a possibilidade de distúrbios gastrointestinais.

infecções agudas

O tratamento deve ser continuado até que o paciente esteja livre de sintomas por dois dias; a maioria necessitará de tratamento por pelo menos cinco dias. Se a melhora clínica não for evidente após terapia de sete dias, o paciente deve ser reavaliado. Como uma alternativa à dosagem padrão para infecções agudas não complicadas do trato urinário inferior, terapia de curto prazo de um a três dias de duração tem se mostrado eficaz.

Adultos e crianças com mais de 12 anos

DOSAGEM PADRÃO

Dois comprimidos a cada 12h

Idosos (ver secção 4.4).

Salvo indicação em contrário, aplica-se a dosagem padrão.

Insuficiência renal

Adultos e crianças com mais de 12 anos (não existe informação disponível para crianças com menos de 12 anos de idade):

Depuração de creatinina (ml/min) Dosagem recomendada
superior a 30 DOSAGEM PADRÃO

15 a 30 Metade da DOSAGEM PADRÃO

menos de 15 Não recomendado

As medições da concentração plasmática de sulfametoxazol em intervalos de dois a três dias são recomendados em amostras obtidas 12 h após a administração de sulfametoxazol-trimetoprima.

Se a concentração total de sulfametoxazol exceder 150 microgramas/ml, o tratamento deve ser interrompido até que o valor caia abaixo de 120 microgramas/ml. Pneumocystis Jiroveci (Carinii) Pneumonite

Tratamento:

Uma dosagem mais alta é recomendada, usando 20 mg de trimetoprima e 100 mg de sulfametoxazol por kg de peso corporal por dia em duas ou mais doses divididas por duas semanas. O objetivo é obter pico plasmático ou sérico de trimetoprima maior ou igual a 5 microgramas/ml (verificado em pacientes recebendo infusões de uma hora de trimetoprim-sulfametoxazol intravenoso) (ver seção 4.8).

Prevenção:

adultos

Os seguintes esquemas de dose podem ser usados: -

- 160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol diariamente sete dias por semana
- 160 mg de trimetoprima/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 em três vezes por semana em dias alternados

Crianças

Os esquemas posológicos a seguir podem ser usados durante o período de risco (ver seção 4.2 - infecções agudas).

- Dosagem padrão tomada em duas doses divididas, sete dias por semana
- Dosagem padrão tomada em duas doses divididas, três vezes por semana em dias alternados
- Dosagem padrão tomada em duas doses divididas, três vezes por semana em dias consecutivos
- Dosagem padrão tomada em dose única, três vezes por semana em dias consecutivos

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

Gonorréia

Em casos não complicados, quatro comprimidos a cada 12 horas por dois dias ou Cinco comprimidos seguidos por mais cinco comprimidos oito horas depois ou Dez comprimidos uma vez por dia durante três dias. Se for esperada pouca adesão do paciente, uma dose única de oito comprimidos tomados sob supervisão pode estar empregue

Infeção gonocócica orofaríngea: dois comprimidos três vezes ao dia durante sete dias.

Cancróide

Dois comprimidos duas vezes ao dia durante sete dias. Se nenhuma evidência de cura for aparente após sete dias por mais sete dias de tratamento podem ser considerados. No entanto, os médicos devem estar cientes de que a falha em responder pode indicar que a doença é causada por um organismo resistente.

Granuloma inguinal

Dois comprimidos duas vezes ao dia por até duas semanas.

Nocardiose

Não há consenso sobre a dosagem mais adequada. Doses adultas de seis a oito comprimidos por dia por até três meses foram usados.

Brucelose

Pode ser aconselhável usar inicialmente uma dosagem superior a padrão. O tratamento deve continuar por um período de pelo menos quatro semanas e cursos repetidos podem ser benéficos. Trimetoprim-sulfametoxazol deve ser administrado em combinação com gentamicina ou rifampicina.

Melioidose

8 mg/kg/dia de trimetoprima e 40mg/kg/dia de sulfametoxazol em doses fracionadas, três ou quatro vezes por dia durante seis meses administrados em combinação com ceftazidima ou cefoperazona/sulbactam.

toxoplasmose

Não há consenso sobre a posologia mais adequada para o tratamento ou profilaxia desta doença. A decisão deve ser baseada na experiência clínica. Dose de 480 mg ou 960 mg de Trimetoprim-sulfametoxazol duas vezes ao dia por três meses têm sido usados para profilaxia e 40 mg/kg/dia ou 120 mg/kg/dia por uma média de 25 dias para o tratamento da toxoplasmose em pacientes com HIV.

4.3 Contra-indicações

As apresentações de trimetoprim-sulfametoxazol não devem ser administradas a pacientes com:

- Hipersensibilidade a sulfonamidas, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol ou a quaisquer excipientes listados na seção 6.1.
- Insuficiência grave da função hepática.
- Insuficiência renal grave onde medições repetidas monitoram a droga plasmática concentrações não podem ser realizadas.
- História de trombocitopenia imune induzida por drogas com uso de trimetoprim e/ou sulfonamidas.
- Porfíria aguda.

Trimetoprima-sulfametoxazol não deve ser administrado a bebês prematuros ou a termo no período neonatal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reação adversa com risco de vida

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

- Reações cutâneas com risco de vida Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), epiderme tóxica necrólise (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram relatados com o uso de sulfametoxazol-trimetoprima.
- Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto à pele reações. O maior risco de ocorrência de SJS, TEN ou DRESS ocorre nas primeiras semanas de tratamento.
- Se sintomas ou sinais de SJS, TEN (por exemplo, erupção cutânea progressiva frequentemente com bolhas ou lesões mucosas) ou DRESS (por exemplo, febre, eosinofilia) estão presentes, O tratamento com trimetoprim-sulfametoxazol deve ser descontinuado.
- Os melhores resultados no gerenciamento de SJS, TEN ou DRESS vêm do diagnóstico precoce e interrupção imediata de qualquer medicamento suspeito. A retirada precoce está associada a um melhor prognóstico.
- Se o paciente desenvolveu SJS, TEN ou DRESS com o uso de trimetoprima-sulfametoxazol, trimetoprima-sulfametoxazol não deve ser reiniciado neste paciente a qualquer momento.

Pacientes idosos

É sempre aconselhável um cuidado especial no tratamento de pacientes idosos, pois, como grupo, eles são mais suscetíveis a reações adversas e mais propensas a sofrer efeitos graves como resultado particularmente quando existem condições complicadas, e função renal e/ou hepática prejudicada e/ou uso concomitante de outras drogas.

Pacientes com insuficiência renal

Para doentes com insuficiência renal conhecida devem ser adotadas medidas especiais (ver secção 4.2).

Débito urinário

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

folato

Hemogramas mensais regulares são aconselháveis quando trimetoprim-sulfametoxazol é administrado para longos períodos, ou para pacientes com deficiência de folato ou para idosos, pois 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 iniciado com precaução devido à possível interferência com a 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

Trimetoprima-sulfametoxazol deve ser administrado com cautela a pacientes com atopia grave ou asma brônquica.

Tratamento da faringite estreptocócica causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A Trimetoprima-sulfametoxazol não deve ser usado no tratamento de faringite estreptocócica devido a estreptococos beta-hemolíticos do Grupo 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 dietética apropriada.

Pacientes com ou em risco de porfiria

A administração de sulfametoxazol-trimetoprima a pacientes conhecidos ou suspeitos de estarem em risco de porfiria deve ser evitado. Tanto o trimetoprim quanto as sulfonamidas (embora não especificamente sulfametoxazol) foram associados à exacerbação clínica da porfiria.

Pacientes com hipercalemia e hiponatremia

O monitoramento rigoroso do potássio e sódio séricos é necessário em pacientes com risco de hipercalemia e hiponatremia.

Acidose metabólica

Trimetoprim-sulfametoxazol tem sido associado a acidose metabólica quando outros possíveis causas subjacentes foram excluídas. Monitoramento próximo é sempre aconselhável quando suspeita de acidose metabólica.

Pacientes com distúrbios hematológicos graves

Exceto sob supervisão cuidadosa, trimetoprima-sulfametoxazol não deve ser administrado a pacientes com distúrbios hematológicos graves (ver secção 4.8). Trimetoprima-sulfametoxazol tem administrado a pacientes recebendo terapia citotóxica com pouco ou nenhum efeito adicional sobre o osso medula ou sangue periférico.

4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interação

Diuréticos (tiazidas)

Em pacientes idosos recebendo concomitantemente diuréticos, principalmente tiazídicos, parece haver um aumento do risco de trombocitopenia com ou sem púrpura.

pirimetamina

Relatos ocasionais sugerem que pacientes recebendo pirimetamina em doses superiores a 25 mg semanalmente pode desenvolver anemia megaloblástica se trimetoprim-sulfametoxazol for prescrito concomitantemente.

Zidovudina

Em algumas situações, o tratamento concomitante com zidovudina pode aumentar o risco de reações adversas hematológicas ao trimetoprim-sulfametoxazol. Se o tratamento concomitante necessário, deve-se considerar o monitoramento dos parâmetros hematológicos.

Lamivudina

A administração de sulfametoxazol-trimetoprima 160 mg/800, mg causa um aumento de 40% na exposição à lamivudina devido ao componente trimetoprima. A lamivudina não tem efeito sobre o farmacocinética de trimetoprima ou sulfametoxazol.

Varfarina

Trimetoprima-sulfametoxazol demonstrou potencializar a atividade anticoagulante de varfarina via inibição estereoseletiva de seu metabolismo. O sulfametoxazol pode deslocar a varfarina dos locais de ligação das proteínas plasma-albumina in vitro. Controle cuidadoso da terapia anticoagulante durante o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima é aconselhável.

fenitoína

Trimetoprima-sulfametoxazol prolonga a meia-vida da fenitoína e, se administrado concomitantemente, o prescritor deve estar alerta para o efeito excessivo da fenitoína. Monitoramento rigoroso do paciente

condição e os níveis séricos de fenitoína são aconselháveis.

A interação com agentes hipoglicemiantes sulfonilureias é incomum, mas a potencialização foi relatado.

Rifampicina

O uso concomitante de rifampicina e trimetoprima-sulfametoxazol resulta em um encurtamento do meia-vida plasmática do trimetoprim após um período de cerca de uma semana. Isso não é pensado para ser significado clínico.

Ciclosporina

Deterioração reversível da função renal foi observada em pacientes tratados com trimetoprima-sulfametoxazol e ciclosporina após transplante renal. Quando o trimetoprim é administrado simultaneamente com drogas que formam cátions em níveis fisiológicos, pH, e também são parcialmente excretados por secreção renal ativa (por exemplo, procainamida, amantadina), não é

a possibilidade de inibição competitiva deste processo que pode levar a um aumento concentração plasmática de uma ou ambas as drogas.

Digoxina

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

Hipercalemia

Deve-se ter cautela em pacientes que tomam qualquer outro medicamento que possa causar hipercalemia, por exemplo, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina e diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona. O uso concomitante de sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol) pode resultar em hipercalemia clinicamente relevante.

Metotrexato

Trimetoprima-sulfametoxazol pode aumentar os níveis plasmáticos livres de metotrexato. Se trimetoprim-sulfametoxazol for considerado uma terapia apropriada em pacientes recebendo outros medicamentos antifolato, como o metotrexato, um suplemento de folato deve ser considerado (ver seção 4.4).

repaglinida

A trimetoprima pode aumentar a exposição da repaglinida, o que pode resultar em hipoglicemia. ácido fólico A suplementação com ácido fólico demonstrou interferir na eficácia antimicrobiana de trimetoprima-sulfametoxazol. Isso foi observado na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

profilaxia e tratamento.

Anticoncepcionais

Falha de contraceptivos orais tem sido relatada com antibióticos. O mecanismo desse efeito tem não foi elucidado. As mulheres em tratamento com antibióticos devem usar temporariamente uma barreira método adicional ao anticoncepcional oral, ou escolha outro método contraceptivo.

Azatioprina

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

Interação com exames laboratoriais

O trimetoprim interfere com os ensaios de metotrexato sérico quando a dihidrofolato redutase de *Lactobacillus casei* é usado no ensaio. Nenhuma interferência ocorre se o metotrexato for medido por ensaio radioimune. O trimetoprim pode interferir na estimativa da creatinina sérica/plasmática quando o alcalino a reação do picrato é usado. Isso pode resultar em superestimação da creatinina sérica/plasmática da ordem de 10%. A inibição funcional da secreção tubular renal de creatinina pode produzir uma queda espúria na taxa estimada de depuração de creatinina.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Nenhum texto.

Gravidez

Trimetoprima e sulfametoxazol atravessam a placenta e sua segurança na gravidez humana foi não foi estabelecido. A trimetoprima é um antagonista do folato e, em estudos com animais, ambos os agentes demonstrou causar anomalias fetais (ver secção 5.3). Estudos de caso-controle mostraram que pode haver uma associação entre a exposição ao folato antagonistas e defeitos congênitos em humanos. Portanto, sulfametoxazol-trimetoprima deve ser evitado na gravidez, particularmente no primeiro trimestre, a menos que o benefício potencial para a mãe supera o risco potencial para o feto; A suplementação com folato deve ser considerada se sulfametoxazol-trimetoprima é usado na gravidez. O sulfametoxazol compete com a bilirrubina pela ligação à albumina plasmática. tão significativo. Se os níveis de drogas de origem materna persistirem por vários dias no recém-nascido, pode haver risco de precipitar ou exacerbar a hiperbilirrubinemia neonatal, com um risco teórico associado de kernicterus, quando sulfametoxazol-trimetoprima é administrado à mãe próximo ao entrega. Este risco teórico é particularmente relevante em lactentes com risco aumentado de hiperbilirrubinemia, como aqueles que são prematuros e aqueles com glicose-6-fosfato deficiência de desidrogenase.

Amamentação

A trimetoprima e o sulfametoxazol são excretados no leite materno. Administração de trimetoprim-sulfametoxazol deve ser evitado no final da gravidez e em mães lactantes quando a mãe ou o bebê tem, ou está em risco particular de desenvolver, hiperbilirrubinemia. Além disso, a administração de trimetoprim-sulfametoxazol deve ser evitada em lactentes menos de oito semanas devido à predisposição de lactentes jovens à hiperbilirrubinemia.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Sem dados.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As categorias de frequência associadas aos eventos adversos abaixo são estimativas. Para a maioria eventos, dados adequados para estimar a incidência não estavam disponíveis. Além disso, eventos adversos podem variar em sua incidência, dependendo da indicação. Dados de grandes estudos clínicos publicados foram usados para determinar a frequência de a eventos adversos raros. Eventos adversos muito raros foram determinados principalmente no pós-comercialização dados de experiência e, portanto, referem-se à taxa de notificação em vez de uma frequência "verdadeira".

Lista tabelada de reações adversas

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 raro $< 1/10.000$, desconhecido - não pode ser estimado a partir do dado disponível

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeitos colaterais
Infecções e infestações	Comum	Fúngico de crescimento excessivo.
	Muito raros	Colite pseudomembranosa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia megaloblástica, anemia aplástica, anemia hemolítica, metahemoglobinemia, eosinofilia, púrpura, hemólise em certos doentes suscetíveis com deficiência de G-6-PD.
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Doença do soro, reação anafilática, miocardite alérgica, vasculite de hipersensibilidade semelhante à púrpura de Henoch-Schoenlein, periarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico. Reações de hipersensibilidade graves associadas a PJP*, erupção cutânea, piroxia, neutropenia, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, hipercaliemia, hiponatremia, rabdomiólise.
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipercaliemia.
	Muito raros	Hipoglicemia, hiponatremia, diminuição do apetite, acidose metabólica
Transtornos psiquiátricos	Muito raros	Depressão, alucinação.
	Desconhecido	Transtorno psicótico.
Doenças do sistema nervoso	Comum	Dor de cabeça.
	Muito raros	Meningite asséptica*, convulsões, neuropatia periférica, ataxia, tontura.
Doenças do ouvido e do labirinto	Muito raros	Vertigem do zumbido
Doenças oculares	Muito raros	Uveíte
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Tosse*, dispneia*, infiltração pulmonar*.
Doenças gastrointestinais	Comum	Náuseas, diarreia.
	Incomum	Vômito.
	Muito raros	Glossite, estomatite, pancreatite.
Doenças hepatobiliares	Muito raros	Transaminases aumentadas, bilirrubina sanguínea aumentada, icterícia colestática, necrose hepática
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos*	Comum	Erupção
	Muito raros	Reação de fotossensibilidade, angiodema, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, necrólise epidérmica tóxica (TEN)*. Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

	Desconhecido	Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*
Musculoesquelético e conjuntivo	Muito raros	Artralgia, mialgia.
doenças dos tecidos		
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Compromisso renal (por vezes notificado como insuficiência renal), nefrite túbulo-intersticial e síndrome de uveíte, acidose tubular renal

*** ver descrição de reações adversas selecionadas**

Descrição de reações adversas selecionadas

meningite asséptica

A meningite asséptica foi rapidamente reversível com a retirada da droga, mas voltou a ocorrer em vários casos. casos de reexposição ao cotrimoxazol ou ao trimetoprim isoladamente.

Reações de hipersensibilidade pulmonar

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

Distúrbios hepatobiliares

A icterícia colestática e a necrose hepática podem ser fatais.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) podem ser fatais (ver seção 4.4). Tal como acontece com qualquer outro medicamento, podem ocorrer reações alérgicas, como erupção cutânea com comichão e urticária, em doentes com hipersensibilidade aos componentes da droga. Casos muito raros de quadro agudo generalizado pustulose exantemática (AGEP) (ver secção 4.4).

Efeitos associados ao manejo da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Reações graves de hipersensibilidade, erupção cutânea, pirexia, neutropenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas aumentadas, hipercalemia, hiponatremia, rabdomiólise. Nas altas dosagens usadas para o tratamento de PJP, reações graves de hipersensibilidade foram relatadas, necessitando a interrupção da terapia. Reações 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 sulfametoxazol-trimetoprima para profilaxia ou tratamento de PJP.

4.9 Superdosagem

Sintomas

Náusea, vômito, tontura e confusão são sinais/sintomas prováveis de superdosagem. Osso depressão medular foi relatada na superdosagem aguda de trimetoprima.

Gerenciamento

Dependendo do estado da função renal, a administração de fluidos é recomendada se a urina saída é baixa. Tanto o trimetoprim quanto o sulfametoxazol ativo são dialisáveis por hemodiálise Peritoneal a diálise não é eficaz. Se o vômito não ocorreu, a indução do vômito pode ser desejável. A lavagem gástrica pode ser útil, embora a absorção pelo trato gastrointestinal seja normalmente muito rápida e completa em aproximadamente duas horas. Este pode não ser o caso em superdosagem grosseira.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos de uso sistêmico – Sulfonamidas e trimetoprima

Código ATC: J01EE01.

Mecanismo de ação

O sulfametoxazol inibe competitivamente a utilização do ácido para-aminobenzóico na síntese de dihidrofolato pela célula bacteriana resultando em bacteriostase. Trimetoprima inibe reversivelmente a dihidrofolato redutase bacteriana (DHFR), uma enzima ativa no folato via metabólica convertendo diidrofolato em tetraidrofolato. Dependendo das condições o efeito pode ser bactericida. Assim, o trimetoprim e o sulfametoxazol bloqueiam duas etapas consecutivas na biossíntese de purinas e, portanto, ácidos nucléicos essenciais para muitas bactérias. Esta ação produz acentuada potencialização da atividade in vitro entre os dois agentes. O trimetoprim liga-se ao DHFR plasmodial, mas de forma menos forte do que à enzima bacteriana. Isso é a afinidade para DHFR de mamíferos é cerca de 50.000 vezes menor do que para a bactéria correspondente. enzima.

Efeitos farmacodinâmicos

A maioria das bactérias patogênicas comuns é sensível in vitro ao trimetoprim e sulfametoxazol em concentrações bem abaixo daquelas alcançadas no sangue, fluidos teciduais e urina após a administração das doses recomendadas. Em comum com outros agentes antimicrobianos em a atividade in vitro não implica necessariamente que a eficácia clínica tenha sido demonstrada.

Esses organismos incluem:

Gram negativo: -

Bordetella pertussis

Brucella spp

Citrobacter spp

Escherichia coli (incluindo cepas enterotoxigênicas)

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (incluindo cepas resistentes à ampicilina)

Klebsiella/Enterobacter spp

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis
Morganella morganii (anteriormente Proteus morganii)
Neisseria spp
Proteus spp
Providência spp. (incluindo anteriormente Proteus rettgeri)
Certas Pseudomonas spp. (exceto aeruginosa)
Salmonella spp. (incluindo S. typhi e paratyphi)
Serratia marcescens.
Shigella spp
Stenotrophomonas maltophilia
Vibrio cholerae
Yersinia spp
Gram positivo: -
Listeria monocytogenes
Nocardia spp
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis e saprophyticus
Enterococcus faecalis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans

Muitas cepas de Bacteroides fragilis são sensíveis. Algumas cepas de Campylobacter fetus subsp. jejuni e Chlamydia são sensíveis sem evidência de sinergia. Algumas variedades de micobactérias não tuberculosas são sensíveis ao sulfametoxazol, mas não ao trimetoprim. Micoplasmas, Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium tuberculosis e Treponema pallidum são insensíveis. O teste de sensibilidade satisfatório é alcançado apenas com meios recomendados livres de inibidores substâncias especialmente timidina e timina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o trimetoprim e o sulfametoxazol são rápidas e quase completamente absorvido. A presença de alimentos não parece retardar a absorção. Níveis máximos no sangue ocorrem entre uma e quatro horas após a ingestão e o nível atingido é dose-dependente. Eficaz os níveis persistem no sangue por até 24 horas após uma dose terapêutica. Os níveis de estado estacionário em adultos são alcançados após a dosagem por dois a três dias. Nenhum dos componentes tem um efeito apreciável sobre as concentrações alcançadas no sangue pela outra.

Distribuição

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

Os níveis tissulares de trimetoprima são geralmente mais elevados do que os níveis plasmáticos correspondentes, os pulmões e rins apresentando concentrações especialmente altas. As concentrações de trimetoprima excedem aquelas no plasma no caso da bile, líquido e tecido

prostático, saliva, escarro e secreções vaginais. Níveis no humor aquoso, leite materno, cerebrospinal; fluido do ouvido médio líquido sinovial e fluido tecidual (intersticial) são adequados para a atividade antibacteriana. O trimetoprim passa para líquido amniótico e tecidos fetais atingindo concentrações próximas às do soro materno.

Aproximadamente 66% do sulfametoxazol no plasma está ligado às proteínas.

A concentração de sulfametoxazol ativo no líquido amniótico, humor aquoso, bile, líquido cefalorraquidiano, líquido do ouvido médio, escarro, líquido sinovial e líquido tecidual (intersticial) é do ordem de 20 a 50% da concentração plasmática. Os níveis plasmáticos ou séricos de sulfametoxazol e trimetoprima podem ser determinados por cromatografia líquida de alta performance.

biotransformação

A excreção renal de SMX intacto representa 15-30% da dose. Esta droga é mais extensivamente metabolizado que o TMP, via acetilação, oxidação ou glucuronidação. Durante um período de 72 horas, aproximadamente 85% da dose pode ser contabilizada na urina como fármaco inalterado mais o metabólito principal (N4-acetilado).

Eliminação

A meia-vida do trimetoprim no homem está na faixa de 8,6 a 17 h na presença de insuficiência 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 entre os idosos em comparação com os jovens pacientes. A principal via de excreção do trimetoprim é renal e aproximadamente 50% da dose é excretado na urina dentro de 24 h como fármaco inalterado. Vários metabólitos foram identificados em a urina. As concentrações urinárias de trimetoprima variam amplamente.

A meia-vida do sulfametoxazol no homem é de aproximadamente 9 a 11 horas na presença de função renal. Não há alteração na meia-vida do sulfametoxazol ativo com redução 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 recuperado na urina está na forma ativa. Em pacientes idosos, há redução da depuração renal de sulfametoxazol.

Populações especiais de pacientes

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com insuficiência hepática grave, pois pode haver ser alterações na absorção e biotransformação de trimetoprima e sulfametoxazol

Pacientes mais velhos

Em pacientes idosos, uma leve redução na depuração renal do sulfametoxazol, mas não do trimetoprim tem sido observado.

População pediátrica

Ver regime posológico especial (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em doses superiores à dose terapêutica humana recomendada, trimetoprima e sulfametoxazol foram relatados como causadores de fenda palatina e outras anormalidades fetais em ratos, achados típicos de um antagonista do folato. Efeitos com trimetoprima foram evitáveis por co-administração de folato dietético. Em coelhos, foi observada perda fetal com doses de trimetoprima em excesso de doses terapêuticas humanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Amido de milho

Hidroxibenzoato de Metila

Hidroxibenzoato de Propil

Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Sem dados.

6.3 Prazo de validade

48 meses

6.4 Precauções especiais de armazenamento

Armazenar em local fresco e seco. Longe da luz direta. Mantenha fora do alcance de crianças

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalado em blisters de PVC de 20, 100 e 250

6.6 Precauções especiais para descarte e outro manuseio

Nenhum requisito especial

7.0 Nome e endereço do fabricante

Nome da empresa: Beta Healthcare International Ltd

Endereço: P.O. Box 42569-00100, Nairobi,

Plot No. LR 209/6554, Mogadishu Road,

Industrial Area, Nairobi

País: Kenya

Telephone: +254202652042/89

Telefax: +25420556198

E-Mail: info@ke.betashelys.com

Importado por:

Afri Farmacia Lda.

Av.das FPLM, Nr. 1277, R/c

Tel.: 21462248/9

Número de registo: J7576

Data de aprovação em Moçambique: 24/09/2024

10. Data de revisão do texto

14.06.2022