



TRIFAMOX® IBL
(amoxicilina + sulbactam)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Pó para Solução Injetável
500 mg + 250 mg
1000 mg + 500 mg

TRIFAMOX® IBL

amoxicilina

sulbactam

APRESENTAÇÕES

Pó injetável

TRIFAMOX® IBL 750 – Embalagem contendo frasco-ampola com pó injetável acompanhado de ampola de diluente de 5 mL.

TRIFAMOX® IBL 1500 – Embalagem contendo frasco-ampola com pó injetável acompanhado de ampola de diluente de 5 mL.

USO INTRAMUSCULAR OU ENDOVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de TRIFAMOX® IBL contém:

	TRIFAMOX® IBL 750	TRIFAMOX® IBL 1500
Amoxicilina	500 mg	1000 mg
(como amoxicilina sódica).		
Sulbactam	250 mg	500 mg
(como sulbactam sódico).		

Cada ampola do diluente contém:

	TRIFAMOX® IBL 750	TRIFAMOX® IBL 1500
Água para injeção	5,0 mL.....	5,0 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRIFAMOX® IBL está indicado nos processos infecciosos por micro-organismos sensíveis à amoxicilina e ao sulbactam.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Em um estudo aberto, não comparativo, onde foram tratados 37 pacientes de ambos os sexos com ferida cirúrgica infectada localizada principalmente no abdome superior, foram administradas doses de amoxicilina/sulbactam injetável (TRIFAMOX® IBL 1500 mg) e oral (TRIFAMOX® IBL 1000 mg) a cada 8 horas por 7 dias. A eficácia do tratamento foi de 94,6%, com uma rápida resolução do processo infeccioso.

Em um outro estudo aberto, não comparativo, destinado a avaliar a segurança e a eficácia terapêutica de amoxicilina/sulbactam injetável, seguido das administrações orais de 500 mg por um período de 7 a 10 dias com a administração a cada 8 horas em 30 pacientes adultos de ambos os sexos com infecções ginecológicas, respiratórias, urinárias, dermatológicas e otorrinolaringológicas, a eficácia clínica foi obtida em 90% dos casos, sendo similar para todos os grupos tratados. Manifestações gastrintestinais foram observadas em apenas 1 paciente (3% dos casos).

Em um terceiro estudo simples cego, foi avaliada a profilaxia de 144 cesarianas em pacientes de 15 a 44 anos de idade. Setenta pacientes receberam TRIFAMOX® IBL (1000/500 mg) e 74 receberam Cefuroxima (1500 mg), ambos injetáveis intraparto. Apenas 2,1% do total das pacientes apresentaram infecção de ferida cirúrgica. Em ambos os grupos não se observou diferença significativa quanto a tolerância e eficácia das drogas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amoxicilina sódica é uma penicilina semissintética, penicilinase sensível, enquanto o sulbactam é um inibidor das beta-lactamases.

Amoxicilina e sulbactam é uma associação que conjuga um antibiótico bactericida com um inibidor das beta-lactamases. A eleição de TRIFAMOX® IBL (amoxicilina + sulbactam), como de qualquer outro antibiótico deve basear-se nos dados de sensibilização bacteriana (ou seja, com base nos critérios bacteriológicos da cepa do próprio paciente e epidemiológicos).

Em investigações realizadas (desde 1994) os seguintes micro-organismos foram sensíveis: Cocos Gram-positivos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* de origem extra-hospitalar, *Staphylococcus epidermidis coagulase* negativa de origem extra-hospitalar, *Staphylococcus saprophyticus*.

Cocos Gram-negativos: *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catharralis*, *Acinetobacter spp.* Bacilos Gram-negativos: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* de origem extra-hospitalar, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* de origem extra-hospitalar.

TRIFAMOX® IBL (amoxicilina-sulbactam) é eficaz no tratamento de cepas bacterianas produtoras de beta-lactamases.

A amoxicilina atua inibindo a síntese da parede bacteriana dos micro-organismos sensíveis. As concentrações inibitórias mínimas oscilam entre 0,01 e 5 µg por mL. Em estudos publicados, a CIM da amoxicilina contra o *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e cepas suscetíveis à penicilina de *Staphylococcus aureus* foi inferior a 0,1 µg por mL. A CIM da maioria das cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Salmonella* foi inferior a 10 µg por mL, e inferior a 0,5 µg por mL para cepas de *Haemophilus* e *Neisseria gonorrhoeae*. A amoxicilina inibiu em 65% os enterococcus com concentrações de 1 µg por mL. A amoxicilina é um antibiótico bactericida de amplo espectro, mas pelo fato de ser degradada por beta-lactamases em seu espectro de ação não se incluem os micro-organismos

produtores desta enzima. O sulbactam, em compensação, é um inibidor irreversível e ativo contra uma ampla categoria de beta-lactamases bacterianas.

A combinação amoxicilina e sulbactam de TRIFAMOX® IBL (IBL = inibidor das beta-lactamases) protege a amoxicilina da degradação pela enzima beta-lactamase.

Deste modo, o espectro antibiótico da amoxicilina aumenta, incluindo-se no espectro de ação um grande número de bactérias normalmente resistentes a amoxicilina.

O mecanismo de ação da amoxicilina é através da inibição da síntese da parede bacteriana enquanto que o sulbactam se comporta como um inibidor suicida das beta-lactamases. Em estudos realizados verificou-se a inibição das beta-lactamases produzidas por *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catharrallis*, *Legionella spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* (TEM 1, TEM 2, OXA), *Shigella spp* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Propriedades farmacocinéticas

A amoxicilina sódica é rapidamente absorvida quando administrada por via oral. É amplamente distribuída e alcança pico de concentrações plasmáticas de 5 µg por mL duas horas depois da administração de uma dose de 250 mg, podendo ser detectada até 8 horas depois. Duplicando-se a dose, pode-se duplicar a concentração plasmática. A absorção da amoxicilina não parece ser alterada de forma significativa pela presença de alimentos no estômago. Geralmente as mesmas concentrações plasmáticas são alcançadas depois de se administrar a droga por via oral ou intramuscular. Apresenta uma união às proteínas plasmáticas de 20% e uma meia-vida plasmática de 1 hora. A amoxicilina se difunde através da placenta e é excretada no leite materno.

A amoxicilina penetra no esputo purulento e mucóide e é detectada no LCR de pacientes com inflamação meníngea.

Aproximadamente uns 60 % de uma dose oral de amoxicilina é excretada na urina sem sofrer modificações dentro de 6 horas, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular. As concentrações urinárias oscilam entre 0,3 e 1,3 mg/mL depois de uma dose de 250 mg. A probenecida retarda a excreção renal.

Foram demonstradas altas concentrações de amoxicilina na bile.

Após administração de 250 mg de amoxicilina, 24% da dose é metabolizada, e 33% após administração de 500 mg. Em um estudo realizado em 10 pacientes, depois de 6 horas, se recupera na urina, na forma não modificada, 63% da dose administrada, e 20% é excretado como ácido penicilóico. Em voluntários sadios depois da administração da amoxicilina sódica, não foram registradas evidências da existência de metabólitos ativos da amoxicilina.

A meia vida da amoxicilina (de 0,9 a 2,3 horas) em indivíduos sadios aumenta notavelmente (de 5 a 20 horas) em pacientes com insuficiência renal. Os intervalos entre as doses devem estender-se de 8 a 12 horas com taxas de filtração glomerular (TFG) de 10 a 50 mL por minuto, e até 16 horas em pacientes

com TFG inferior a 10 mL por minuto. As concentrações de amoxicilina são afetadas pela hemodiálise, mas não pela diálise peritoneal.

O sulbactam sódico apresenta uma boa absorção depois de ser administrado por via oral. O volume de distribuição de sulbactam nos adultos sadios com boa função renal é de 0,24 a 0,4L/kg. Nas crianças e recém-nascidos o volume de distribuição aparente de sulbactam é de 0,31 a 0,38 L/kg.

A união do sulbactam às proteínas plasmáticas é de 38 %. A principal via de eliminação do sulbactam é a renal mediante filtração glomerular e secreção tubular. São eliminadas pequenas quantidades da droga através da bile e fezes. O sulbactam difunde-se através da placenta e é excretado no leite materno. Quando a associação TRIFAMOX® IBL é administrada em comprimidos são obtidos níveis de amoxicilina e sulbactam similares aos alcançados por cada um dos fármacos em separado. Em pacientes com fibrose cística a eliminação de sulbactam pode ser mais rápida do que em pacientes normais, sendo comum encontrar nestes pacientes concentrações plasmáticas mais baixas.

Ao administrar a associação TRIFAMOX® IBL 500 (250 mg de amoxicilina e 250 mg de sulbactam) foi obtido o pico plasmático máximo de amoxicilina em 90 minutos ($6,18 + 0,51$ mcg/mL) enquanto que a área sob a curva (AUC) calculada desde 0 a 6 horas foi de $0,220 + 0,042$ h-1 com um t1/2 de eliminação de $3,27 + 0,64$ h.

Para o sulbactam, o pico de concentração plasmática foi observado também aos 90 minutos, com uma concentração de $5,50 + 0,778$ mg/mL, sendo a AUC, calculada desde 0 a 6 horas, de $14,28 + 22,09$ mcg.mL.h-1 e o t1/2 de $3,06 + 1,34$ h.

Ao comparar os níveis de sulbactam obtidos depois da administração da associação de TRIFAMOX® IBL 500 com os obtidos depois da administração sulbactam como monodroga e na mesma dose, a curva foi superponível, sem registrar diferenças significativas com relação ao tempo em que se obteve o pico plasmático (60 min) e seu valor ($4,32$ mcg/mL), embora, o pico tenha sido um pouco mais antecipado e ligeiramente mais baixo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Antecedentes de alergia às penicilinas ou às cefalosporinas. A relação risco-benefício deverá ser cuidadosamente avaliada em pacientes com: antecedentes de enfermidades gastrintestinais, especialmente colite ulcerosa, enterite regional e colite associada a um antibiótico.

Mononucleose infecciosa (já que existe uma percentagem alta de aparição de rash cutâneo em pacientes que recebem penicilinas).

TRIFAMOX® IBL não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

TRIFAMOX® IBL está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o tratamento é possível detectar o aumento das transaminases hepáticas, principalmente a transaminase glutâmico-oxalacética.

No caso de administração prolongada deve-se avaliar a função hepática e renal do paciente.

No caso de insuficiência renal a dose deverá ser ajustada se a prescrição for considerada benéfica.

Deverão ser estritamente controlados os pacientes com histórias de alergia (tal como eczema, asma e febre do feno) e de discrasias sanguíneas.

Como manifestação de disbacterioses pode produzir candidíase oral ou de outra localização.

Foi possível observar uma diminuição transitória dos valores de estriol e estrona conjugados e da concentração plasmática de estradiol, fatos pelos quais se recomenda usar métodos contraceptivos alternativos e adicionais em pacientes que recebem preparados que contenham estrógenos e progestógenos.

O uso concomitante de penicilinas e metotrexato necessita de extremo cuidado já que se observou um aumento acentuado da ação deste último.

TRIFAMOX® IBL pode ser utilizado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que as precauções sejam observadas e que o tratamento seja feito com o acompanhamento de seu médico.

Uso na gravidez e lactação: não foram informados até o momento efeitos teratogênicos quando da administração da amoxicilina durante a gravidez. Assim como todo medicamento, não se recomenda a utilização do produto durante a gravidez e lactação até que se demonstre sua total inocuidade sobre estes estados ou quando os benefícios calculados superarem os possíveis riscos. Deverá ser considerada a passagem para o leite materno durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. TRIFAMOX® IBL está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento - medicamento

O uso concomitante de amoxicilina e alopurinol aumenta o risco de reações cutâneas do tipo alérgica. A administração de amoxicilina concomitantemente com contraceptivos orais pode diminuir a eficácia destes últimos.

O uso concomitante de penicilinas ou seus derivados e metotrexato necessita de muito cuidado já que se tem observado um aumento marcante da ação deste último.

Interações medicamento - exame laboratorial

Durante o tratamento é possível detectar o aumento das transaminases hepáticas, principalmente a transaminase glutâmico-oxalacética.

Foi possível observar uma diminuição transitória dos valores de estriol e estrona conjugados e da concentração plasmática de estradiol.

Interações medicamento - alimento

A presença de alimentos no tubo digestivo não influencia a absorção do medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento de ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

Proteger da umidade.

O produto é válido por 36 meses, a partir da data de fabricação.

Após diluição do pó com o diluente o produto deve ser usado imediatamente. Não guardar o produto pronto para posterior utilização.

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.

Características organolépticas

TRIFAMOX® IBL está na forma de pó branco-creme ou branco amarelado sem 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

A posologia será adaptada a critério médico e de acordo com o quadro clínico do paciente. Como posologia média de orientação, se aconselha:

Adultos e crianças maiores de 12 anos: um frasco-ampola de TRIFAMOX® IBL 1500, a cada 8 horas, por via intramuscular profunda, intravenosa direta ou por perfusão.

Crianças com menos de 12 anos: via IM profunda, IV direta ou por perfusão. 60-75 mg/kg de TRIFAMOX® IBL (40-50 mg/kg de amoxicilina com 20-50 mg/kg de sulbactam) por dia, administrados em 2 a 3 doses.

Estas doses podem ser aumentadas até 150 mg/kg de peso/dia de TRIFAMOX® IBL (100 mg/kg de amoxicilina com 50 mg/kg de sulbactam) em caso de infecções severas, especialmente aquelas provocadas por micro-organismos gram negativos.

Para uso intramuscular ou intravenoso direto aconselha-se diluir o conteúdo do frasco-ampola de TRIFAMOX® IBL 750 e 1500 em no mínimo 3,5 mL de água estéril.

TRIFAMOX® IBL também pode ser administrado por perfusão intravenosa respeitando-se as soluções que podem ser utilizadas para diluição (solventes), a concentração máxima de TRIFAMOX® IBL/mL e o tempo máximo de uso indicados os quais estão descritos na tabela a seguir.

Solvente	Concentração máxima em mg/mL de amoxicilina com sulbactam	Tempo máximo de uso	
		25°C	4°C (*)
Água estéril	45	8h	48h
Cloreto de Sódio 0,9%	45	8h	48h
Ringer com Lactato	45	8h	24h
Dextrose 0,5%	30	2h	4h
Lactato de Sódio 1/6 M	45	8h	8h
Dextrose 5% em solução salina	3	4h	-

Uma vez passados os tempos acima descritos, não se deve utilizar a preparação.

(*) para o caso que deseje conservar a preparação em geladeira.

Não há estudos de TRIFAMOX® IBL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular, intavenosa ou perfusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses terapêuticas, o medicamento é geralmente bem tolerado e não provoca efeitos colaterais nem secundários. Os pacientes hipersensíveis podem apresentar transtornos gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia) ou dermatológicos (lesões eritemato-máculo-papulosas, rash urticariano). Tais manifestações são reversíveis e desaparecem de maneira espontânea e com a suspensão do tratamento. Em raras ocasiões e somente em pacientes alérgicos às penicilinas podem acontecer reações anafiltoides que devem ser tratadas com as medidas convencionais.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem pode estar associada com transtornos digestivos como náuseas, vômitos e diarreia. A nível gastrintestinal pode produzir trocas na flora intestinal que levem a superinfecções. Foram verificados casos de colite pseudomembranosa.

Em comum com outras penicilinas, a amoxicilina não apresenta potencial mutagênico nem carcinogênico.

Os efeitos de uma superdosagem aguda da associação poderiam ser exacerbações dos efeitos adversos das drogas. As altas concentrações de beta lactâmicos no LCR podem produzir efeitos neurológicos, inclusive convulsões. Considerando que a amoxicilina e o sulbactam podem ser eliminados da circulação por hemodiálise, este procedimento deverá ser levado em conta no caso de superdosagem, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

O uso de amoxicilina pode desencadear reações alérgicas cutâneas, preferencialmente em pacientes que apresentam antecedentes de hipersensibilidade às penicilinas ou mononucleose infecciosa. Também aumenta a incidência de erupções cutâneas ao se utilizar de forma concomitante alopurinol com amoxicilina.

Se ocorrer uma reação alérgica, o tratamento deve ser descontinuado. As reações anafilactoides graves devem ser controladas com uma terapia de emergência com epinefrina e, segundo a conveniência, oxigênio, esteroides intravenosos e terapia respiratória, incluindo entubação.

Tratamento:

Em caso de emergência é imprescindível a assistência médica. Não existe um antídoto específico. O tratamento deve ser sintomático e de apoio. Em caso de suspeita de uma superdosagem, o paciente deve ser submetido a um esvaziamento gástrico por lavagem gástrica. A hemodiálise pode ser realizada. Diante da possibilidade de uma superdosagem considerar a possibilidade de estarem envolvidas várias drogas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5626.0020

Farmacêutico Responsável: Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES nº 5187

Fabricado por: Laboratórios Bagó S.A.

Calle Mar Del Plata y Necochea - Parque Industrial - La Rioja – Argentina

Registrado, Importado e Embalado por: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES-357, KM 66, S/N, Baunilha – Colatina/ES

CNPJ nº 04.748.181/0009-47

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/7/2012	0577194/12-3	10270 MEDICAMENTO NOVO - Alteração de texto de bula Adequação à RDC 47/2009	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
02/09/2013	0735059/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

31/03/2016	1438069/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
05/07/2016	2031265/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	0783635/13-0	29/02/2016	Resolução RE 501, de 25/02/16	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML
13/12/2017	2285721/17-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Injetável e Suspensão) 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Suspensão)	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS		
07/11/2018	1065081/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES (Apenas para Suspensão) COMPOSIÇÃO (Apenas para Suspensão e Comprimido) 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Suspensão) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14



TRIFAMOX® IBL BD
(amoxicilina + sulbactam)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Pó para Suspensão Oral
200 mg/mL + 50 mg/mL

TRIFAMOX® IBL BD 200/50

amoxicilina

sulbactam

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral.

TRIFAMOX® IBL BD 200/50: frascos com 15 g e 30 g de pó para reconstituir 30 mL e 60 mL de suspensão respectivamente (acompanha dosificador).

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão oral de TRIFAMOX® IBL BD 200/50 após reconstituição contém: Amoxicilina.

.....200,0 mg

(como amoxicilina tri-hidratada)

Sulbactam.....50,0 mg

(como sulbactam pivoxila)

Veículoq.s.p..... 1,0 mL

Excipientes: cloreto de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício (coloidal), essência de frutas (laranja-coco F5730), estearato de magnésio, goma xantana, sacarina sódica, sacarose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRIFAMOX® IBL BD está indicado para o tratamento dos processos infecciosos causados por micro-organismos sensíveis à amoxicilina e ao sulbactam.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Em um estudo aberto e multicêntrico para a avaliação da eficácia e tolerância em 312 crianças e lactentes (com idades entre 2 anos a 120 meses) com otite média aguda, os pacientes foram tratados com a associação de amoxicilina 200mg e sulbactam 50mg/mL de solução fracionada e administrada a cada 12 horas por um período de 10 dias. Esta associação nas doses citadas permite erradicar os pneumococos resistentes melhorando a tolerância sem modificar a eficácia da medicação frente às cepas produtoras de β -lactases. Ao término do tratamento houve uma resposta terapêutica de 84,6% dos pacientes e após 40 dias do término do tratamento, a taxa de cura foi de 95,8%. Somente 8% dos pacientes apresentaram quadro de diarreia.

Em um outro estudo clínico multicêntrico para a avaliação do tratamento de 84 pacientes por 7 dias com pneumonia comunitária com TRIFAMOX® IBL BD, o micro-organismo mais frequentemente isolado foi o *S. pneumoniae*, totalizando 61,9% do total de micro-organismos isolados. Dos pacientes que participaram do estudo, 77,4% eram de baixo risco, 22,6% de médio risco e 62% dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade. O sucesso terapêutico foi observado em 97,6% dos pacientes, sendo que a maioria se apresentava afebril no 3º dia de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O mecanismo de ação da amoxicilina compreende a inibição da biossíntese das proteínas da parede celular dos micro-organismos infectantes, o que causa sua morte. Este efeito bactericida produz-se durante as fases de multiplicação ativa dos micro-organismos sensíveis ao antibiótico. O sulbactam é um inibidor competitivo irreversível (suicida) das beta-lactamases. A combinação de sulbactam com amoxicilina permite que esta recupere e amplie seu espectro antibacteriano frente aos microorganismos nos quais as beta-lactamases são o mecanismo de resistência. A eleição da amoxicilina + sulbactam (como a de qualquer outro antibiótico) deve basear-se nos dados de sensibilidade bacteriana (seja com base nos critérios bacteriológicos da cepa do próprio paciente ou epidemiológicos). São sensíveis usualmente os seguintes microorganismos: Cocos Gram positivos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococo*, *Staphylococcus aureus* de origem extra-hospitalar, *Staphylococcus epidermidis* coagulase negativa de origem extra-hospitalar, *Staphylococcus saprophyticus*.

Cocos Gram negativos: *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catharralis*, *Acinetobacter spp.* Bacilos Gram negativos: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* de origem extra-hospitalar, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* de origem extra-hospitalar.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção da amoxicilina administrada por via oral é de cerca de 80% e não é alterada pelos alimentos. A concentração plasmática máxima é obtida 1 a 2 horas após a administração e a meia-vida em indivíduos com função renal normal é de aproximadamente 1 hora. A amoxicilina distribui-se na maioria dos tecidos e líquidos biológicos. Constatou-se sua presença em concentrações terapêuticas, nas secreções brônquicas, nos seios paranasais, no líquido amniótico, na saliva, no humor aquoso, no líquido cefalorraquidiano, nas serosas e no ouvido médio. Apresenta ligação às proteínas plasmáticas da ordem de 20%. Elimina-se sob forma ativa, principalmente na urina (70-80%) e na bile (5-10%). A amoxicilina atravessa a barreira placentária, sendo excretada no leite. O sulbactam, administrado por via parenteral, apresenta uma biodisponibilidade próxima a 100%;

No entanto, por via oral, sua absorção gastrointestinal é incompleta. Para melhorar sua absorção, buscou-se sintetizar diversas pró-drogas. De todas elas, a mais adequada é o pivoxil sulbactam. Este precursor,

uma vez que ultrapassa a mucosa intestinal, libera o sulbactam no sangue. Por via parenteral ou oral apresenta uma farmacocinética paralela à da amoxicilina e sua administração conjunta não provoca interferência cinética de nenhum dos fármacos.

Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em tempos iguais aos da amoxicilina sendo seus valores também dose-dependentes. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. É excretado quase que totalmente pela urina sob forma não modificada (75-85%). A meia-vida de eliminação é de cerca de 1 hora. A eliminação é retardada em presença de insuficiência renal. O pivoxil sulbactam atravessa a barreira placentária.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Antecedentes de alergia às penicilinas, cefalosporinas ou a qualquer um dos componentes do produto. A relação risco-benefício deverá ser cuidadosamente avaliada em pacientes com: antecedentes de enfermidades gastrintestinais, especialmente colite ulcerosa, enterite regional e colite associada a um antibiótico. Mononucleose infecciosa (já que existe uma percentagem alta de aparição de rash cutâneo em pacientes que recebem penicilinas).

TRIFAMOX® IBL BD 200/50 não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. TRIFAMOX® IBL BD está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

No caso de administração prolongada deve-se avaliar a função hepática e renal do paciente. No caso de insuficiência renal a dose deverá ser ajustada se a prescrição for considerada benéfica. Deverão ser estritamente controlados os pacientes com histórias de alergia (tal como eczema, asma e febre do feno) e de discrasias sanguíneas. Foi possível observar uma diminuição transitória dos valores de estriol e estrona conjugados e da concentração plasmática de estradiol, fatos pelos quais se recomenda usar métodos contraceptivos alternativos e adicionais em pacientes que recebem preparados que contenham estrógenos e progestógenos. O uso concomitante de penicilinas e metotrexato necessita de extremo cuidado, já que se observou um aumento acentuado da ação deste último.

TRIFAMOX® IBL BD 200/50 pode ser utilizado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que as precauções sejam observadas e que o tratamento seja feito com o acompanhamento de seu médico.

Uso na gravidez e lactação: não foram informados até o momento efeitos teratogênicos quando da administração da amoxicilina durante a gravidez. Assim como todo medicamento, não se recomenda a utilização do produto durante a gravidez e lactação até que se demonstre sua total inocuidade sobre estes estados, ou quando os benefícios calculados superarem os possíveis riscos. Deverá ser considerada a passagem da amoxicilina e do sulbactam para o leite materno durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. TRIFAMOX® IBL BD está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

Atenção: Este medicamento contém AÇUCAR, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de DIABETES.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento - medicamento

O uso concomitante de amoxicilina e alopurinol aumenta o risco de reações cutâneas de tipo alérgico. A probenecida pode induzir concentrações plasmáticas elevadas e persistentes por diminuição da secreção tubular renal. A administração de amoxicilina concomitantemente com contraceptivos orais pode diminuir a eficácia destes últimos. O uso concomitante de penicilinas ou seus derivados e metotrexato necessita de muito cuidado já que se tem observado um aumento marcante da ação deste último. Comprovou-se, in vitro, que o cloranfenicol, a eritromicina, as sulfamidas e as tetraciclina podem interferir nos efeitos bactericidas das penicilinas; contudo, a relevância clínica desta interação não foi determinada.

Interações medicamento - exame laboratorial

Durante o tratamento é possível detectar o aumento das transaminases hepáticas, principalmente a transaminase glutâmico-oxalacética. A amoxicilina pode interferir com os valores das proteínas séricas totais ou provocar uma reação cromática falsamente positiva ao se determinar a glicosúria por métodos colorimétricos. Concentrações elevadas de amoxicilina podem diminuir os valores da glicemia.

Interações medicamento - alimento

A presença de alimentos no tubo digestivo não influencia a absorção do medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes da reconstituição, este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Antes de aberto, o produto é válido por 21 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após reconstituição, a suspensão é estável em temperatura ambiente por até 3 dias. Conservando-a em geladeira (sem congelar), a mesma é estável por até 14 dias.

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.

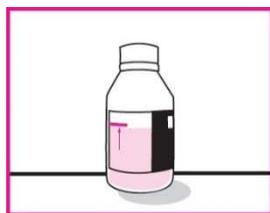
Características organolépticas: TRIFAMOX® IBL BD 200/50 está na forma de pó branco amarelado, uniforme, com odor de frutas e sem partículas estranhas.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para preparação e uso do TRIFAMOX® IBL BD 200/50:



1 Agitar o frasco e adicionar água até o nível indicado pela seta.



2 Agitar vigorosamente até a obtenção de uma suspensão homogênea. Completar com água até atingir novamente o nível indicado pela seta.



3 Uma vez preparada a suspensão, retirar a tampa e colocar o adaptador.



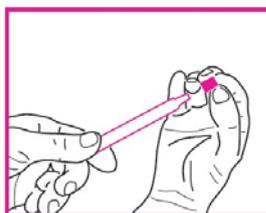
4 Introduzir o dosificador no orifício do adaptador. Virar o frasco para baixo. Encher o dosificador até o volume indicado pelo médico.



5 Administrar diretamente com o dosificador.



6 Lavar o dosificador após cada administração.



7 Uma vez utilizado o dosificador, colocar a tampa protetora.



8 Após cada administração, tampar novamente o frasco. O produto é estável em temperatura ambiente por até 3 dias. Em geladeira (sem congelar), o mesmo é estável por 14 dias.

Observação: agitar o frasco antes de encher o dosificador. Se não quiser administrar a dose imediatamente, é possível guardá-la no próprio dosificador, fechando-o com sua tampa e conservando-o na geladeira até o momento da administração. A água utilizada para fazer a diluição deve ser filtrada e a administração por via oral.

Não há estudos de TRIFAMOX® IBL BD 200 / 50 administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Posologia

Cada 5 mL da suspensão preparada contém 1000 mg de amoxicilina e 250 mg de sulbactam. A dose deverá ser adaptada, segundo critério médico, ao quadro clínico do paciente. Tomando como base o conteúdo de amoxicilina do produto, a faixa de dose habitual oscila, segundo o tipo e gravidade do processo infeccioso, entre 40 e 100 mg/kg de peso/dia. A dose total pode ser administrada em duas doses diárias (uma a cada 12 horas). Para preparar a suspensão, ver o quadro com as instruções. A suspensão, após reconstituição, mantém-se estável em temperatura ambiente por até 3 dias e, quando conservada em geladeira (sem congelar), por até 14 dias.

Nos pacientes com comprometimento grave da função renal, pode se adotar o seguinte esquema de orientação:

Clearance de creatinina (mL/min)	Creatininemia (mg/dl)	Dose Diária
> 30	< 2,0	Dose Recomendada
Entre 10 e 30	Entre 2,0 e 6,4	Dose Recomendada* x 0,66
< 10	> 6,4	Dose Recomendada* x 0,25

* O cálculo posológico deverá basear-se na dose de amoxicilina

Para o caso de pacientes com insuficiência renal em diálise e quando a dose de TRIFAMOX® IBL BD 200/50 se superponha ou esteja muito perto do tempo de diálise, recomenda-se sua administração logo após a mesma.

TRIFAMOX® IBL BD 200/50 deve ser administrado, no mínimo, durante 2 ou 3 dias adicionais, após a remissão completa do quadro clínico. Nas infecções causadas por estreptococos do grupo beta-hemolíticos, o tratamento mínimo é de 10 dias consecutivos para prevenir glomerulonefrite ou febre reumática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas, o medicamento é geralmente bem tolerado. Em alguns pacientes podem ocorrer transtornos de diferentes tipos e gravidade. Foram descritos:

Com frequência entre 1 e 10%: manifestações digestivas (náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e epigastralgia).

Com frequência inferior a 1%: manifestações alérgicas (urticária, edema de Quincke, erupções cutâneas máculo-papulosas e, raramente, choque anafilático). Nefrite intersticial. Manifestações hematológicas (neutropenia, eosinofilia, anemia e disfunção plaquetária). Candidíase oral, ou de outra localização, como expressão de disbiose. Excepcionalmente, casos de síndrome de Stevens-Johnson e eritema polimorfo. Foram relatados casos de colite pseudomembranosa.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem pode estar associada com transtornos digestivos como náuseas, vômitos e diarreia. A nível gastrointestinal pode produzir trocas na flora intestinal que levem a superinfecções. Foram verificados casos de colite pseudomembranosa. Em comum com outras penicilinas, a amoxicilina não apresenta potencial mutagênico nem carcinogênico. Os efeitos de uma superdosagem aguda da associação poderiam ser exacerbações dos efeitos adversos das drogas. As altas concentrações de beta lactâmicos no LCR podem produzir efeitos neurológicos, inclusive convulsões. Considerando que a amoxicilina e o sulbactam podem ser eliminados da circulação por hemodiálise, este procedimento

deverá ser levado em conta no caso de superdosagem, especialmente em pacientes com insuficiência renal. O uso de amoxicilina pode desencadear reações alérgicas cutâneas, preferencialmente em pacientes que apresentam antecedentes de hipersensibilidade às penicilinas ou mononucleose infecciosa. Também aumenta a incidência de erupções cutâneas ao se utilizar na forma concomitante alopurinol com amoxicilina. Se ocorrer uma reação alérgica, o tratamento deve ser descontinuado. As reações anafilactóides graves devem ser controladas com uma terapia de emergência com epinefrina e, segundo corresponda, oxigênio, esteroides intravenoso e terapia respiratória, incluindo entubação.

Tratamento:

Em caso de emergência é imprescindível a assistência médica. Não existe um antídoto específico. O tratamento deve ser sintomático e de apoio. Em caso de suspeita de uma superdosagem, o paciente deve ser submetido a um esvaziamento gástrico por lavagem gástrica. A hemodiálise pode ser realizada. Diante da possibilidade de uma superdosagem considerar a possibilidade de estarem envolvidas várias drogas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5626.0020

Farmacêutico Responsável: Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES nº 5187

Fabricado por: Laboratórios Bagó S.A.

Calle Mar Del Plata y Necochea - Parque Industrial - La Rioja – Argentina

Registrado, Importado e Embalado por: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES-357, KM 66, S/N, Baunilha – Colatina/ES

CNPJ nº 04.748.181/0009-47

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/7/2012	0577194/12-3	10270 MEDICAMENTO NOVO - Alteração de texto de bula Adequação à RDC 47/2009	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
02/09/2013	0735059/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

31/03/2016	1438069/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
05/07/2016	2031265/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	0783635/13-0	29/02/2016	Resolução RE 501, de 25/02/16	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML
13/12/2017	2285721/17-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Injetável e Suspensão) 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Suspensão)	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS		
07/11/2018	1065081/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES (Apenas para Suspensão) COMPOSIÇÃO (Apenas para Suspensão e Comprimido) 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Suspensão) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
07/01/2021	0078970/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	4404718225	11/07/2022	11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicame nto	11/07/2022	4. CONTRA- INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML)
---	---	--	------------	------------	--	------------	--	-----	--



TRIFAMOX® IBL BD
(amoxicilina + sulbactam)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Comprimido Revestido
875 mg + 125 mg

TRIFAMOX® IBL BD 875/125

amoxicilina

sulbactam

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

TRIFAMOX® IBL BD 875/125: embalagem contendo 14 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de TRIFAMOX® IBL BD 875/125 contém:

Amoxicilina..... 875,0 mg

(como amoxicilina tri-hidratada)

Sulbactam..... 125,0 mg

(como sulbactam pivoxila)

Excipienteq.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: carmelose (reticulada), celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, Opadry II (lactose, hipromelose, dióxido de titânio e triacetina).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRIFAMOX® IBL BD 875/125 está indicado para o tratamento dos processos infecciosos causados por micro-organismos sensíveis à amoxicilina e ao sulbactam.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo, 105 pacientes com quadro de exacerbação da bronquite crônica por causa infecciosa, maiores de 15 anos de idade, foram avaliados quanto à tolerância e 104 quanto à eficácia da droga. O tratamento foi realizado com TRIFAMOX® IBL BD 875/125mg a cada 12 horas por um período de 10 dias. A resposta clínica foi satisfatória em 89% dos pacientes. Somente 4,7% dos pacientes apresentaram diarreia e apenas 1 paciente teve que suspender o tratamento.

Outro estudo clínico, multicêntrico, realizado para a avaliação do tratamento com TRIFAMOX® IBL BD em 84 pacientes por 7 dias com pneumonia comunitária, o micro-organismo mais frequentemente isolado foi o *S. Pneumoniae*, totalizando 61,9% do total dos micro-organismos isolados. Dos pacientes que participaram do estudo, 77,4% eram de baixo risco, 22,6% de médio risco e 62% dos pacientes

apresentavam algum tipo de comorbidade. O sucesso terapêutico foi observado em 97,6% dos pacientes, sendo que a maioria se apresentava afebril no 3º dia de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação da amoxicilina compreende a inibição da biossíntese das proteínas da parede celular dos micro-organismos infectantes, o que causa sua morte. Este efeito bactericida produz-se durante as fases de multiplicação ativa dos micro-organismos sensíveis ao antibiótico. O sulbactam é um inibidor competitivo irreversível (suicida) das beta-lactamases. A combinação de sulbactam com amoxicilina permite que esta recupere e amplie seu espectro antibacteriano frente aos micro-organismos nos quais as beta-lactamases são o mecanismo de resistência. A eleição da amoxicilina + sulbactam (como a de qualquer outro antibiótico) deve basear-se nos dados de sensibilidade bacteriana (seja com base nos critérios bacteriológicos da cepa do próprio paciente ou epidemiológicos). São sensíveis usualmente os seguintes micro-organismos: Cocos Gram-positivos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococo*, *Staphylococcus aureus* de origem extra-hospitalar, *Staphylococcus epidermidis* coagulase negativa de origem extra-hospitalar, *Staphylococcus saprophiticus*.

Cocos Gram-negativos: *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catharralis*, *Acinetobacter spp.* Bacilos Gram-negativos: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* de origem extra-hospitalar, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* de origem extra-hospitalar.

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção da amoxicilina administrada por via oral é de cerca de 80% e não é alterada pelos alimentos. A concentração plasmática máxima é obtida 1 a 2 horas após a administração e a meia-vida em indivíduos com função renal normal é de aproximadamente 1 hora. A amoxicilina distribui-se na maioria dos tecidos e líquidos biológicos. Constatou-se sua presença em concentrações terapêuticas, nas secreções brônquicas, nos seios paranasais, no líquido amniótico, na saliva, no humor aquoso, no líquido cefalorraquidiano, nas serosas e no ouvido médio. Apresenta ligação às proteínas plasmáticas da ordem de 20%. Elimina-se sob forma ativa, principalmente na urina (70-80%) e na bile (5-10%). A amoxicilina atravessa a barreira placentária, sendo excretada no leite. O sulbactam, administrado por via parenteral, apresenta uma biodisponibilidade próxima a 100%; no entanto, por via oral, sua absorção gastrointestinal é incompleta. Para melhorar sua absorção, buscou-se sintetizar diversas pró-drogas. De todas elas, a mais adequada é o pivoxil sulbactam. Este precursor, uma vez que ultrapassa a mucosa intestinal, libera o sulbactam no sangue. Por via parenteral ou oral, apresenta uma farmacocinética paralela à da amoxicilina e sua administração conjunta não provoca interferência cinética de nenhum dos fármacos. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em tempos iguais aos da amoxicilina, sendo seus valores também dose-dependentes. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 40%. É excretado quase que totalmente pela urina sob forma não modificada (75- 85%). A meia-vida de

eliminação é de cerca de 1 hora. A eliminação é retardada em presença de insuficiência renal. O pivoxil sulbactam atravessa a barreira placentária.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Antecedentes de alergia às penicilinas, cefalosporinas ou a qualquer um dos componentes do produto. A relação risco-benefício deverá ser cuidadosamente avaliada em pacientes com: antecedentes de enfermidades gastrintestinais, especialmente colite ulcerosa, enterite regional e colite associada a um antibiótico, mononucleose infecciosa (já que existe uma percentagem alta de aparição de rash cutâneo em pacientes que recebem penicilinas).

TRIFAMOX® IBL BD875/125 não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação, e nem por crianças menores de 12 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. TRIFAMOX® IBL BD está enquadrado na categoria de risco C na gravidez. Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

No caso de administração prolongada deve-se avaliar a função hepática e renal do paciente. No caso de insuficiência renal a dose deverá ser ajustada se a prescrição for considerada benéfica. Deverão ser estritamente controlados os pacientes com histórias de alergia (tal como eczema, asma e febre do feno) e de discrasias sanguíneas. Foi possível observar uma diminuição transitória dos valores de estriol e estrona conjugados e da concentração plasmática de estradiol, fatos pelos quais se recomenda usar métodos contraceptivos alternativos e adicionais em pacientes que recebem preparados que contenham estrógenos e progestógenos. O uso concomitante de penicilinas e metotrexato necessita de extremo cuidado já que se observou um aumento acentuado da ação deste último.

TRIFAMOX® IBL BD 875/125 pode ser utilizado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que as precauções sejam observadas e que o tratamento seja feito com o acompanhamento de seu médico.

Uso na gravidez e lactação: não foram informados até o momento efeitos teratogênicos quando da administração da amoxicilina durante a gravidez. Assim como todo medicamento, não se recomenda a utilização do produto durante a gravidez e lactação até que se demonstre sua total inocuidade sobre estes estados, ou quando os benefícios calculados superarem os possíveis riscos. Deverá ser considerada a passagem da amoxicilina e do sulbactam para o leite materno durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. TRIFAMOX® IBL BD está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento - medicamento

O uso concomitante de amoxicilina e alopurinol aumenta o risco de reações cutâneas de tipo alérgico. A probenecida pode induzir concentrações plasmáticas elevadas e persistentes por diminuição da secreção tubular renal. A administração de amoxicilina concomitantemente com contraceptivos orais pode diminuir a eficácia destes últimos. O uso concomitante de penicilinas ou seus derivados e metotrexato necessita de muito cuidado já que se tem observado um aumento marcante da ação deste último. Comprovou-se, in vitro, que o cloranfenicol, a eritromicina, as sulfamidas e as tetraciclina podem interferir nos efeitos bactericidas das penicilinas; contudo, a relevância clínica desta interação não foi determinada.

Interações medicamento - exame laboratorial

Durante o tratamento é possível detectar-se aumento das transaminases hepáticas, principalmente a transaminase glutâmico-oxalacética. A amoxicilina pode interferir com os valores das proteínas séricas totais ou provocar uma reação cromática falsamente positiva ao se determinar a glicosúria por métodos colorimétricos. Concentrações elevadas de amoxicilina podem diminuir os valores da glicemia.

Interações medicamento - alimento

A presença de alimentos no tubo digestivo não influencia a absorção do medicamento.

7. CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O produto é válido por 21 meses, a partir da data de fabricação.

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.

Características organolépticas: TRIFAMOX® IBL BD 875/125 está na forma de comprimidos oblongos, biconvexos, com ranhuras, gravado em ambas as faces com a sigla IBL DUO e revestidos com uma película uniforme de cor branca. Apresenta odor muito forte.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

A posologia será adaptada a critério médico e de acordo com o quadro clínico do paciente. Como posologia média de orientação para adultos e crianças maiores de 12 anos aconselha-se: 1 comprimido a cada 12 horas.

Em pacientes com insuficiência renal o intervalo entre as doses deverá ser ampliado de acordo com os níveis séricos de creatinina.

Para o caso de pacientes com insuficiência renal em diálise e quando a dose de TRIFAMOX® IBL BD 875/125 se superponha ou esteja muito perto do tempo de diálise, recomenda-se sua administração logo após a mesma.

TRIFAMOX® IBL BD 875/125 deve ser administrado, no mínimo, durante 2 ou 3 dias adicionais, após a remissão completa do quadro clínico.

Nas infecções causadas por estreptococos do grupo beta-hemolíticos, o tratamento mínimo é de 10 dias consecutivos para prevenir glomerulonefrite ou febre reumática.

Não há estudo de TRIFAMOX® IBL BD 875/125 administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses recomendadas, o medicamento é geralmente bem tolerado. Em alguns pacientes podem ocorrer transtornos de diferentes tipos e gravidade. Foram descritos:

Com frequência entre 1 e 10%: manifestações digestivas (náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e epigastralgia).

Com frequência inferior a 1%: manifestações alérgicas (urticária, edema de Quincke, erupções cutâneas máculo-papulosas e, raramente, choque anafilático). Nefrite intersticial. Manifestações hematológicas (neutropenia, eosinofilia, anemia e disfunção plaquetária).

Candidíase oral, ou de outra localização, como expressão de disbacteriose. Excepcionalmente, casos de síndrome de Stevens-Johnson e eritema polimorfo. Foram relatados casos de colite pseudomembranosa.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem pode estar associada com transtornos digestivos como náuseas, vômitos e diarreia. A nível gastrointestinal pode produzir trocas na flora intestinal que levem a superinfecções. Foram verificados casos de colite pseudomembranosa. Em comum com outras penicilinas, a amoxicilina não apresenta potencial mutagênico nem carcinogênico. Os efeitos de uma superdosagem aguda da associação poderiam ser exacerbações dos efeitos adversos das drogas. As altas concentrações de beta lactâmicos no LCR podem produzir efeitos neurológicos, inclusive convulsões. Considerando que a amoxicilina e o sulbactam podem ser eliminados da circulação por hemodiálise, este procedimento deverá ser levado em conta no caso de superdosagem, especialmente em pacientes com insuficiência

renal. O uso de amoxicilina pode desencadear reações alérgicas cutâneas, preferencialmente em pacientes que apresentam antecedentes de hipersensibilidade às penicilinas, ou mononucleose infecciosa. Também aumenta a incidência de erupções cutâneas ao se utilizar na forma concomitante alopurinol com amoxicilina. Se ocorrer uma reação alérgica, o tratamento deve ser descontinuado. As reações anafilactoides graves devem ser controladas com uma terapia de emergência com epinefrina e, segundo corresponda, oxigênio, esteroides intravenoso e terapia respiratória, incluindo entubação.

Tratamento:

Em caso de emergência é imprescindível a assistência médica. Não existe um antídoto específico.

O tratamento deve ser sintomático e de apoio. Em caso de suspeita de uma superdosagem, o paciente deve ser submetido a um esvaziamento gástrico por lavagem gástrica. A hemodiálise pode ser realizada. Diante da possibilidade de uma superdosagem considerar a possibilidade de estarem envolvidas várias drogas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5626.0020

Farmacêutico Responsável: Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES nº 5187

Fabricado por: Laboratórios Bagó S.A.

Calle Mar Del Plata y Necochea - Parque Industrial - La Rioja – Argentina

Registrado, Importado e Embalado por: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES-357, KM 66, S/N, Baunilha – Colatina/ES

CNPJ nº 04.748.181/0009-47

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/7/2012	0577194/12-3	10270 MEDICAMENTO NOVO - Alteração de texto de bula Adequação à RDC 47/2009	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
02/09/2013	0735059/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

31/03/2016	1438069/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
05/07/2016	2031265/16-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	0783635/13-0	29/02/2016	Resolução RE 501, de 25/02/16	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML
13/12/2017	2285721/17-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Injetável e Suspensão) 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Suspensão)	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS		
07/11/2018	1065081/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES (Apenas para Suspensão) COMPOSIÇÃO (Apenas para Suspensão e Comprimido) 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? (Apenas para Suspensão) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14
07/01/2021	0078970/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1000 MG + 500 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 500 MG + 250 MG PO SOL INJ + DIL 5 ML 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 15 G (CAP 30 ML) 200 MG/ML + 50 MG/ML PO SUS OR X 30 G (CAP 60 ML) 875 MG + 125 MG COM REV X 14

-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	4404718225	11/07/2022	11104 - RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicame nto	11/07/2022	4. CONTRA- INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	875 MG + 125 MG COM REV X 14
---	---	--	------------	------------	--	------------	--	-----	---------------------------------