

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BACTRIM FORTE, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfaméthoxazole 800,0 mg
Triméthoprimé 160,0 mg

Pour un comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et antiparasitaire du produit, des caractéristiques pharmacocinétiques du sulfaméthoxazole et du triméthoprimé, du risque d'effets indésirables (hématologiques et cutanés en particulier) et doivent tenir compte, dans un pays donné, de l'évolution de la sensibilité des germes vis-à-vis du produit et des autres antibiotiques disponibles. Selon les indications et les germes en cause, il convient d'utiliser en première intention l'antibiotique présentant le meilleur rapport bénéfice / risque.

Elles sont limitées aux infections de l'adulte dues aux germes sensibles (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Tout particulièrement

- Traitement curatif :
 - Des infections à *Pneumocystis jirovecii*;
 - Des infections uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites.
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii*, chez l'immunodéprimé, et notamment :
 - Chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose. Dans ces cas, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale semble également diminuée au cours d'études menées chez les patients qui reçoivent l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole et le tolèrent pendant de longues périodes ;
 - En cas de greffe de moelle osseuse ou de transplantation d'organe.

D'autre part

En tenant compte du rapport bénéfice/risque par rapport à d'autres produits, de l'épidémiologie et des résistances bactériennes observées dans ces pathologies :

Traitement :

- Des infections urinaires hautes et basses de la femme ; notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans ; (voir rubrique 4.4);
- Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique (voir rubrique 4.4);
- De certaines infections broncho-pulmonaires ;
- Des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujet adulte normo-rénal

La posologie habituelle est de 1 comprimé toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 3 comprimés par jour en cas d'infections sévères.

Cas particuliers :

Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans : 3 comprimés en prise unique.

Traitement des infections à *Pneumocystis jirovecii* : 80 à 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 16 à 20 mg/kg/j de triméthoprime en 3 à 4 prises.

Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* : d'une façon générale, notamment chez les sujets infectés par le VIH, 1 comprimé 3 fois par semaine à 1 comprimé par jour.

Chez les greffés de moëlle osseuse : 1 comprimé 2 fois par jour, 2 jours consécutifs par semaine pendant au moins 6 mois après la greffe.

Chez les receveurs de greffe d'organe : de 1 comprimé par jour à 1 comprimé 3 fois par semaine.

Sujet adulte insuffisant rénal

Clairance de la créatinine > 30 ml/min : posologie normale.

15 ml/min < clairance de la créatinine < 30 ml/min : demi-dose (même posologie unitaire, mais en une seule prise par jour) (voir rubrique 4.4).

Clairance de la créatinine < 15 ml/min (en dehors de la dialyse) : Bactrim ne doit pas être utilisé (voir rubrique 4.3).

Patients dialysés :

Chez les patients hémodialysés la posologie usuelle est réduite de moitié, administrée après dialyse ; une vérification régulière des concentrations plasmatiques est recommandée.

Mode d'administration

L'administration se fera de préférence au cours des repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE :

- Chez les prématurés et nouveau-nés en raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques,
- Pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois,
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (en particulier, hypersensibilité aux sulfamides),
- En cas de déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse,
- En cas d'association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5),
- En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique,
- En cas d'insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine < 15mL/min, en dehors de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Ce médicament NE DOIT GENERALEMENT PAS ETRE UTILISE :

- En période d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- En association avec la phénytoïne, les hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité

Le bénéfice d'un traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, en particulier pour des infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations relatives au profil de risque de cet antibiotique et aux données épidémiologiques. En effet la gravité éventuelle des accidents doit faire pondérer le bénéfice thérapeutique attendu par le risque encouru. Des cas de décès liés à certains effets indésirables graves ont été rapportés avec Bactrim, en particulier des atteintes hématologiques (aplasie médullaire, agranulocytose, thrombopénie), des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et des atteintes hépatiques potentiellement fatales.

Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques qui peuvent limiter l'usage de cet antibiotique notamment dans le traitement d'infections urinaires et d'infections ORL.

Mises en garde spéciales

Les manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de triméthoprime seul ou associé.

Les accidents hématologiques sont plus fréquents :

- Chez les sujets âgés,
- Chez les sujets ayant une carence préexistante en folates (sujet âgé, grossesse, alcoolisme, insuffisance hépatique chronique, dénutrition, malabsorption chronique et patients traités par antiépileptiques inducteurs enzymatiques et autres médicaments inducteurs tels les médicaments de la famille de la rifampicine). Ces modifications hématologiques sont réversibles après traitement par acide folinique.

Chez ces patients, il est recommandé de ne pas dépasser dix jours de traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Un contrôle hématologique périodique est nécessaire en cas de :

- Traitement prolongé ou itératif ;
- Sujets de plus de 65 ans ;
- Sujets carencés en folates.

L'utilisation de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole n'est pas recommandée en cas d'anémie macrocytaire.

Des cas de pancytopénie ont été rapportés chez des patients ayant pris de façon concomitante l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et méthotrexate (voir rubrique 4.5).

Chez les patients atteints de porphyrie, Bactrim est fortement déconseillé. Il ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque.

La présence d'infiltrats pulmonaires rapportés dans un contexte d'alvéolite éosinophilique ou allergique peut se manifester par des symptômes tels que la toux ou l'essoufflement. Si ces symptômes apparaissent ou s'aggravent de façon inattendue, le patient doit être réévalué et l'arrêt du traitement par Bactrim doit être envisagé.

Effets rénaux

Les sulfamides, dont Bactrim, peuvent augmenter la diurèse, en particulier chez les patients souffrant d'un œdème d'origine cardiaque.

Populations particulières

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire avec une clairance de la créatinine de 15-30 mL/min) et recevant Bactrim, une surveillance est recommandée.

Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Une surveillance biologique particulière doit être effectuée en cas d'insuffisance hépatique (transaminases et bilirubine), d'antécédents hématologiques (hémogramme, plaquettes, réticulocytes), et d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine).

Une surveillance étroite de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire chez les patients recevant une dose élevée de Bactrim, comme dans le cadre d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, les patients recevant une dose standard de Bactrim et présentant des troubles sous-jacents du métabolisme potassique ou une insuffisance rénale, les patients infectés par le VIH, les sujets âgés, les patients recevant d'autres médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

Pendant le traitement, assurer un apport hydrique suffisant (au moins 2 litres par jour) afin de prévenir d'éventuelles cristalluries.

Les patients devront être informés du risque de réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.8). L'exposition au soleil ou aux rayonnements UV devra être évitée et le port de vêtement pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil est recommandé pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois jours suivant l'arrêt.

Interférences biologiques (examens paracliniques)

Le triméthoprime peut interférer avec le dosage de la créatinine plasmatique quand la réaction à l'acide picrique est utilisée. Il en résulte une surestimation de l'ordre de 10 %.

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, et plus spécifiquement le triméthoprime, peut interférer avec le dosage du méthotrexate qui utilise la méthode compétitive de liaison protéique, lorsque la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Cependant, il n'y a pas d'interférence si le méthotrexate est dosé par une méthode radio-immunologique (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions propres au triméthoprime

+ Médicaments hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce paragraphe.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Méthotrexate

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et diminution de son excrétion rénale ainsi que par l'inhibition additive de la dihydrofolate réductase.

Association déconseillée (voir rubrique 4.4)

+ Répaglinide

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide par inhibition de son métabolisme hépatique par le triméthoprime. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi

+ Metformine

Augmentation des concentrations de la metformine par le triméthoprime. Surveillance clinique et biologique notamment chez les patients insuffisants rénaux.

+ Paclitaxel

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du paclitaxel par inhibition de son métabolisme hépatique par le triméthoprime. Surveillance clinique et biologique étroite et, éventuellement, adaptation de la posologie du paclitaxel pendant l'association.

+ Pyriméthamine

Anémie mégalo-blastique plus particulièrement à fortes doses des deux produits (déficit en acide folique par l'association de deux 2-4 diaminopyrimidines). Contrôle régulier de l'hémogramme et association d'un traitement par l'acide folique (injections IM régulières).

Associations à prendre en compte

+ Autre hyperkaliémiant

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Ciclosporine

Avec le triméthoprime (seul ou associé) par voie orale : augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations sanguines de ciclosporine.

Interactions propres au sulfaméthoxazole

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antivitamines K (acenocoumarol, fluindione, warfarine,)

Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt.

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme). Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux, sinon surveillance clinique étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par les sulfamides anti-infectieux et après son arrêt.

Association à prendre en compte

+ Autres médicaments méthémoglobinisants

Risque d'addition des effets méthémoglobinisants.

Interactions communes au sulfaméthoxazole et triméthoprime

Association déconseillée

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Si l'association ne peut être évitée, contrôles cliniques et électrocardiographiques réguliers.

Association à prendre en compte

+ Sulfamides hypoglycémiants

Rares survenues d'hypoglycémies, notamment chez le sujet âgé, dénutri ou insuffisant rénal.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (voir rubrique 5.3).

Les études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de Bactrim ont produit des malformations fœtales typiques de l'antagonisme de l'acide folique, notamment des fentes palatines.

Chez les femmes en début de grossesse, le risque de malformations congénitales n'a pas été démontré systématiquement avec Bactrim.

Deux études récentes évoquent une possibilité d'atteintes spécifiques touchant le tube neural et le cœur, en cas d'exposition au cours des trois mois suivant les dernières règles. Le mécanisme d'action incriminé serait celui d'une interférence avec les folates. Ces résultats doivent être confirmés et ne justifient pas à eux seuls de conseiller une interruption de grossesse. Néanmoins, si l'association sulfaméthoxazole-triméthoprième est utilisée en début de grossesse ou chez les femmes envisageant une grossesse, une supplémentation en acide folique de 5 mg/jour est recommandée par précaution pendant la durée du traitement (voir rubrique 5.2).

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation peut être envisagée si besoin. Néanmoins, durant le dernier trimestre de grossesse, Bactrim doit être évité autant que possible en raison du risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nouveau-né (voir rubrique 5.2). Cet effet a été signalé avec certains sulfamides à demi-vie longue, ce qui n'est pas le cas du sulfaméthoxazole. Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec cette association lors de l'administration à proximité de l'accouchement.

En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible.

Allaitement

L'association triméthoprième-sulfaméthoxazole passe dans le lait maternel (voir rubrique 5.2).

L'allaitement est contre-indiqué dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

Avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né.

En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois. Au-delà de cet âge, l'allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la population générale traitée par Bactrim.

Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

Très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$; très rare $< 1/10\ 000$; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, Granulocytopénie, Thrombocytopénie, Anémie (mégaloblastique, hémolytique/ auto-immune, aplasique)	Méthémoglobinémie, Agranulocytose, Pancytopénie	
Affections cardiaques				Myocardite allergique	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Acouphènes, Vertiges	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections oculaires				Uvéite	Vascularite rétinienne
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements	Diarrhée, Colite pseudomembraneuse	Glossite, Stomatite		Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	Transaminases élevées	Bilirubine élevée, Hépatite	Cholestase	Nécrose du foie	Ductopénie
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité / réactions allergiques (fièvre, angio-oedème, réactions anaphylactoïdes, maladies sériques)	
Infections et infestations		Infections fongiques, comme les candidoses			
Investigations					Hyperkaliémie, Hyponatrémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie		
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Rhabdomyolyse	Arthralgie, Myalgie
Affections du système nerveux		Convulsions	Neuropathies (y compris neuropathie périphérique et paresthésie)	Ataxie, Méningite aseptique/ Symptômes pseudo-méningés	Vascularite cérébrale
Affections psychiatriques			Hallucinations		

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections rénales et des voies urinaires	Augmentation du taux d'azote uréique sanguin, augmentation de la créatinine sérique	Altération de la fonction rénale	Cristallurie	Néphropathie interstitielle, Augmentation de la diurèse	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Infiltrats pulmonaires	Vascularites pulmonaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème pigmenté fixe, dermatite exfoliative, Rash, Rash maculopapuleux, Rash morbilliforme, Erythème, Prurit	Urticaire		Erythème polymorphe, Photosensibilité, Syndrome de Stevens Johnson, Syndrome de Lyell, DRESS	
Affections vasculaires				Purpura, Purpura de Henoch-Schönlein	Vascularite

Des cas de décès liés à certains effets indésirables graves ont été rapportés avec Bactrim, en particulier des atteintes hématologiques (aplasie médullaire, agranulocytose, thrombopénie), des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et des atteintes hépatiques potentiellement fatales.

Description de certains effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés, par ordre de fréquence décroissante, sont les suivants :

Troubles généraux

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées :

Hyperthermie, œdème de Quincke, choc anaphylactique et réactions anaphylactoïdes. Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés.

Affections respiratoires

La présence d'infiltrats pulmonaires rapportés dans un contexte d'alvéolite éosinophilique ou allergique peut se manifester par des symptômes tels que la toux ou l'essoufflement. (Voir rubrique 4.4)

Manifestations cutanées

Comme avec tout autre médicament, des réactions allergiques telles que éruption cutanée prurigineuse et urticaire peuvent se produire chez les patients présentant une hypersensibilité aux composants du médicament. Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4).

Comme d'autres médicaments contenant des sulfamides, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime a été associée à des manifestations cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème pigmenté fixe, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome de DRESS) (voir rubrique 4.4) et purpura vasculaire.

Des réactions de photosensibilité peuvent être observées avec Bactrim (voir rubrique 4.4).

Troubles digestifs

Epigastralgies.

Parmi les patients atteints de pancréatite aiguë, plusieurs présentaient des maladies graves, notamment le SIDA.

Troubles hépatiques

Atteintes hépatiques aiguës cytolytiques (nécrose hépatique), cholestatiques et/ou mixtes parfois graves et rarement d'évolution fatale.

Manifestations hématologiques

Les cas de thrombopénie avec ou sans purpura, leuco-neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique semblent relever préférentiellement d'un mécanisme immuno-allergique.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou carencés en folates, ces accidents hématologiques, en particulier les cas d'anémie mégalo-blastique et de cytopénies, semblent plutôt relever d'un mécanisme toxique, dose et durée dépendant. En effet, le produit peut interférer avec le métabolisme des folates (voir rubrique 4.4).

Manifestations neurologiques

De rares cas de tremblements ont été signalés.

Troubles métaboliques

L'administration de fortes doses de Bactrim, comme dans les pneumocystoses à *Pneumocystis jirovecii*, entraîne une augmentation progressive mais réversible du potassium sérique chez un nombre substantiel de patients.

L'administration de Bactrim même aux doses recommandées peut entraîner une hyperkaliémie chez les patients présentant des troubles sous-jacents du métabolisme potassique, souffrant d'une insuffisance rénale, ou prenant des médicaments hyperkaliémisants.

Dans ces cas, l'augmentation de la kaliémie a été progressive et réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'hyponatrémie et d'acidose métabolique ont été signalés.

Chez des patients non diabétiques, de rares cas d'hypoglycémie survenant habituellement après quelque jours de traitement ont été observés (voir rubrique 4.5). Les patients ayant une fonction rénale altérée, une maladie du foie, souffrant de malnutrition ou recevant des doses élevées de Bactrim sont particulièrement à risque.

Manifestations chez les patients atteints d'infection par le VIH / SIDA

Dans la population de patients atteints d'infection par le VIH / SIDA, les effets indésirables observés sont les mêmes que ceux observés dans la population générale. Toutefois certains effets indésirables peuvent survenir avec une fréquence supérieure et un tableau clinique différent.

Les différences de fréquence concernent les classes de système organe suivants :

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Peu fréquent

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, Granulocytopénie, Thrombocytopénie	
Affections gastro-intestinales	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées.	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre (généralement associée à un rash maculopapuleux)	
Affections hépatobiliaires	Transaminases élevées	
Investigations	Hyperkaliémie	Hyponatrémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash maculopapuleux, Prurit	

Des cas de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant par ailleurs des traitements susceptibles d'entraîner de tels effets.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage ne sont pas différents des effets indésirables décrits précédemment. Dans le cas d'un surdosage chronique, une dépression médullaire se manifestant par une thrombopénie ou une leucopénie ou une autre dyscrasie sanguine due à la carence en acide folique peut survenir.

Traitement

En fonction des symptômes, les mesures thérapeutiques suivantes peuvent être considérées: lavage gastrique, traitement émétique, induction de l'excrétion rénale par diurèse forcée, hémodialyse (la dialyse péritonéale n'est pas efficace), surveillance hématologique et électrolytique. Si une dyscrasie sanguine significative survient ou si un ictère apparaît, un traitement spécifique devra être institué pour ces complications. Des injections intramusculaires d'acide folinique peuvent être indiquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ASSOCIATION DE SULFAMIDE ET TRIMETHOPRIME, code ATC : J01EE01.

Ce médicament est une association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, à une diaminopyrimidine, le triméthoprime, dans la proportion de 5/1.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime agissent en synergie dans les proportions incluses entre : 100/1 et 10/1.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Triméthoprime – sulfaméthoxazole : S ≤ 2 mg/l et R > 8 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Corynébactéries	
Entérocoques	
<i>Listeria</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	5 – 40 %
<i>Streptococcus</i>	5 – 20 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 – 50 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Citrobacter freundii</i>	10 – 40 %
<i>Enterobacter</i>	10 – 40 %
<i>Escherichia coli</i>	5 – 30 %
<i>Haemophilus</i>	5 – 15 %
<i>Klebsiella</i>	10 – 40 %
<i>Morganella</i>	10 – 20 %
<i>Pasteurella</i>	
<i>Proteus</i>	20 – 40 %
<i>Salmonella</i>	
<i>Shigella</i>	
Anaérobies	
<i>Peptostreptococcus</i>	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Autres	
<i>Mycobacterium</i> (sauf <i>tuberculosis</i> , <i>avium</i> , <i>intracellulare</i>)	
<i>Borrelia</i>	
<i>Isospora belli</i>	
<i>Pneumocystis carinii</i>	
Spirochètes	
<i>Toxoplasma</i>	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	

<i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Pseudomonas</i>
--

L'association sulfamides-triméthoprime présente un effet fortement synergique vis à vis de la plupart des bactéries, y compris les souches résistantes à l'un des deux produits. Ceci explique l'activité de l'association sur les *Nocardia* et les *Stenotrophomonas* mais aussi sur *Escherichia coli* ayant une résistance acquise aux sulfamides (résistance même de haut niveau).

Cette synergie est maximale dans le rapport de leur CMI, c'est à dire 1/20 triméthoprime-sulfamide pour les entérobactéries et staphylocoques. En revanche, vis à vis des bactéries naturellement résistantes au triméthoprime (*Nocardia*, *Stenotrophomonas*, *Neisseria*) le rapport optimal doit être de 1/1 ou 2/1 triméthoprime-sulfamide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administrés par voie orale, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont rapidement absorbés à 90 %. Les concentrations plasmatiques sont atteintes en 2 à 4 heures.

Distribution

Après administration orale d'une seule dose de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole comprimés adultes ou comprimés à dosage fort (800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime), les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 40 et 60 µg/ml pour le sulfaméthoxazole et 1 à 2 µg/ml pour le triméthoprime. Après administration orale d'une seule prise de 10 mg/kg de sulfaméthoxazole et de 2 mg/kg de triméthoprime, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 35 et 40 µg/ml pour le sulfaméthoxazole et 0,5 µg/ml et 1 µg/ml pour le triméthoprime.

La demi-vie du sulfaméthoxazole est de 9 – 11 heures et celle du triméthoprime de 10 – 12 heures. Par rapport à l'adulte, la demi-vie plasmatique des deux constituants est plus courte chez l'enfant.

Ce médicament diffuse rapidement dans les tissus et dans les sécrétions : le liquide céphalo-rachidien, l'oreille moyenne, les amygdales et la salive, les poumons et les sécrétions bronchiques, la prostate et le liquide séminal, les sécrétions vaginales, l'os.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 66 % pour le sulfaméthoxazole et 45 % pour le triméthoprime.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime traversent le placenta et passent dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

Dans le sang et l'urine on retrouve le sulfaméthoxazole sous sa forme initiale et sous forme métabolisée (environ 85 %) ; les métabolites seraient bactériologiquement inactifs. On retrouve le triméthoprime principalement sous forme non métabolisée ainsi que métabolisée (25% environ); certains dérivés seraient bactériologiquement actifs

Le triméthoprime est un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT2), et un inhibiteur faible du CYP2C8. Le sulfaméthoxazole est un inhibiteur faible du CYP2C9.

Élimination

L'élimination de ce médicament est essentiellement urinaire (80 % de la dose administrée en 72 heures) sous forme métabolisée et sous forme inchangée (20% pour le sulfaméthoxazole et 50% pour le triméthoprime). Une partie est excrétée par la bile où les concentrations sont proches des concentrations plasmatiques mais, étant donné la réabsorption intestinale, seule une faible fraction de triméthoprime (4 %) est éliminée dans les fécès.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont hémodialysables.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 ml/min), les demi-vies d'élimination du triméthoprime et du sulfaméthoxazole sont augmentées et nécessitent un ajustement de la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

A des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, sont observées chez le rat, avec le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, des fentes palatines et d'autres anomalies fœtales typiques des antagonistes des folates. Ces effets, lorsqu'ils sont induits par le triméthoprime, peuvent être prévenus par la prise de folates. Chez le lapin, des pertes fœtales ont été observées à des doses de triméthoprime supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, povidone K30, docusate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 50 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ROCHE

30 COURS DE L'ILE SEGUIN
92650 BOULOGNE-BILLAN COURT CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 3219704 0 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 554435-4 4 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 5533675 4 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 06 mars 1978

Date de dernier renouvellement: 02 mars 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12 Juin 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.