

*Version 4.2, 04/2021*

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bactrim forte 800 mg/160 mg comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Comprimé sécable blanc ou presque blanc, oblong, biconvexe, d'environ 19 mm de long et 9 mm de large, portant la mention «BACTRIM 800+160» sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Bactrim sera uniquement utilisé lorsque, selon l'appréciation du médecin, les bénéfices du traitement dépassent tout risque éventuel ; l'utilisation d'un seul agent antibactérien efficace sera prise en considération. Les lignes de conduite officielles relatives à l'usage approprié des agents antibactériens et la prévalence locale de la résistance seront prises en considération.

Etant donné que la sensibilité in vitro des bactéries aux antibiotiques varie géographiquement et avec le temps, la situation locale sera toujours prise en considération dans le choix d'un traitement antibiotique. Bactrim sera utilisé uniquement pour le traitement ou la prévention d'infections dont il est prouvé ou fortement suspecté d'être causées par des bactéries ou autres microorganismes sensibles (voir rubrique 5.1). En l'absence de telles données, les modèles locaux d'épidémiologie et de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement antibiotique approprié.

Bactrim forte comprimés est indiqué à partir de l'âge de 6 ans.

#### *Infections respiratoires*

Exacerbation aiguë d'affections pulmonaires chroniques, otite moyenne chez l'enfant ; traitement et prophylaxie (primaire et secondaire) de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez l'adulte et l'enfant, en particulier si l'immunité est gravement compromise.

#### *Infections uro-génitales*

Infections des voies urinaires, chancre mou.

#### *Infections gastro-intestinales*

Fièvre typhoïde et paratyphoïde, shigellose (souches sensibles de *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei* lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué), diarrhée des voyageurs à *Escherichia coli* entérotoxigène et choléra (comme adjuvant à la réhydratation et à la correction des électrolytes).

### *Autres infections*

Infections causées par une large gamme d'organismes (traitement possible en association avec d'autres antibiotiques), par ex. brucellose, ostéomyélite aiguë et chronique, nocardiose, actinomycétome, toxoplasmose et blastomycose sud-américaine.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

#### **Posologie habituelle**

Lors d'infection aiguë, administrer Bactrim pendant au moins 5 jours ou poursuivre la cure pendant 48 heures après la disparition des symptômes cliniques. Si l'amélioration clinique n'est pas évidente après 7 jours de traitement, le patient sera réévalué.

- *Adultes et enfants de plus de 12 ans :*

	Comprimés forte	
	Matin	Soir
Dose habituelle	1	1
Dose minimale et dose pour traitement à long terme (plus de 14 jours)	□	□
Dose maximale dans les cas particulièrement graves	1 □	1 □

- *Enfants jusqu'à 12 ans :*

La posologie pour enfants correspond à une dose quotidienne d'environ 30 mg SMZ + 6 mg TMP par kg de poids corporel. Au cours des infections graves, cette posologie peut être augmentée de moitié.

	Comprimés forte	
	Matin	Soir
De 6 ans à 12 ans	1/2	1/2

- *Personnes âgées/Gériatrie :*

Les patients âgés présentant une fonction rénale normale recevront la posologie habituelle pour adultes.

### Posologies particulières

- Chancre mou :

1 comprimé de Bactrim forte 2 fois par jour. Si aucun signe de guérison n'est apparent après 7 jours, un traitement supplémentaire de 7 jours peut être envisagé. Cependant, il faudra être conscient qu'une absence de réponse peut indiquer que la maladie est causée par un organisme résistant.

- Infection urinaire aiguë non compliquée chez la femme :

Chez la femme, lorsque le diagnostic d'infection urinaire aiguë non compliquée a été posé et que cette infection n'a pas encore été traitée, un traitement comportant l'administration d'une dose unique de 3 comprimés de Bactrim forte peut être appliqué.

Les comprimés sont à prendre de préférence après le repas du soir ou au coucher.

Il est indiqué, après ce traitement, de procéder à une uroculture de contrôle.

- Pneumonie à Pneumocystis jirovecii :

Traitement de 2 semaines à raison de 20 mg TMP + 100 mg SMZ au maximum par kg de poids corporel et par 24 heures.

La dose quotidienne sera fractionnée à raison d'une administration toutes les 6 heures.

Le tableau suivant constitue une ligne directrice pour la limite supérieure de cette posologie :

Poids corporel	Dose toutes les 6 heures
kg	Comprimés forte
32	1
48	1 □
64	2
80	2 □

Pour la prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis jirovecii, la dose recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans est de 1 comprimé de Bactrim forte par jour.

Pour l'enfant, la dose recommandée est de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour de TMP avec 750 mg/m<sup>2</sup>/jour de SMZ administrés oralement en doses divisées de façon égale 2 fois par jour, pendant 3 jours consécutifs par semaine. La dose quotidienne totale n'excèdera pas 320 mg de TMP et 1600 mg de SMZ.

Le tableau suivant constitue une ligne directrice pour cette posologie chez l'enfant :

Surface corporelle	Dose toutes les 12 heures
(m <sup>2</sup> )	Comprimé forte
1,06	1/2

- Nocardiose :

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte atteint de nocardiose est de 480 à 640 mg de TMP et 2400 à 3200 mg de SMZ (3 à 4 comprimés forte) pendant au moins 3 mois. Cette dose nécessite un ajustement selon l'âge du patient, le poids, la fonction rénale et la sévérité de la maladie. Une durée de traitement de 18 mois a été rapportée.

- Prostatite et brucellose aiguë :

Le traitement doit souvent être maintenu pendant une période d'environ 4 semaines.

- Insuffisance rénale :

La posologie doit être adaptée selon la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
> 30 ml/min	Posologie normale
15-30 ml/min	Posologie réduite de moitié
< 15 ml/min	Bactrim peut uniquement être utilisé si le patient est sous hémodialyse régulière (voir rubrique 4.3).

*Patients sous dialyse*

Les patients sous hémodialyse recevront initialement une dose de charge normale de TMP-SMZ, suivie d'une demi-dose supplémentaire après chaque session d'hémodialyse.

Lors d'une dialyse péritonéale, la clairance du TMP et du SMZ administrés est minimale. L'utilisation du TMP-SMZ chez les patients qui reçoivent une dialyse péritonéale n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.3, 4.4, 4.8 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Avaler Bactrim avec une quantité suffisante de liquide, de préférence après les repas.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Prématurés et nouveau-nés de moins de 6 semaines.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine de < 15 ml/min (à l'exception des patients sous hémodialyse régulière, voir rubrique 4.2 Posologies particulières).
- Administration concomitante de dofétilide (voir rubrique 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables, la durée du traitement par Bactrim sera aussi courte que possible, particulièrement chez les personnes âgées.

#### Réactions indésirables graves

Bien que rare, une issue fatale en relation avec des effets indésirables, tels que la dyscrasie sanguine, des réactions indésirables cutanées sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson (érythème exsudatif polymorphe majeur), la nécrolyse épidermique toxique (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou syndrome de Lyell), le syndrome DRESS (réaction (syndrome d'hypersensibilité) médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ; et la nécrose hépatique fulminante, a été rapportée.

Il convient d'informer les patients sur les signes et symptômes et de les surveiller étroitement afin de détecter toute réaction cutanée éventuelle.

Le risque de survenue de SJS ou de NET est le plus élevé durant les premières semaines de traitement.

En cas d'apparition de symptômes ou de signes de SJS ou de NET (par exemple : éruption cutanée progressive, souvent accompagnée de lésions bulleuses ou des muqueuses), il convient d'interrompre le traitement par Bactrim.

La prise en charge du SJS et de la NET donnera les meilleurs résultats si le diagnostic est posé à un stade précoce et si le médicament suspecté est interrompu immédiatement. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SJS ou une NET après avoir utilisé Bactrim, Bactrim ne devra jamais être réadministré à ce patient.

#### Hypersensibilité et réactions allergiques

Une réaction cutanée ou toute autre réaction indésirable grave impose l'arrêt immédiat du traitement.

Bactrim sera administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'allergie sévère et d'asthme bronchique.

#### Toxicité respiratoire

Des cas très rares et graves de toxicité respiratoire, évoluant parfois en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés lors d'un traitement par cotrimoxazole. L'apparition de signes pulmonaires, tels que la toux, la fièvre et la dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans de telles circonstances, l'administration de cotrimoxazole doit être interrompue et un traitement approprié doit être administré.

#### Effets rénaux

Les sulfamidés, y compris Bactrim, peuvent induire une augmentation de la diurèse, en particulier chez les patients présentant un œdème d'origine cardiaque.

Une surveillance étroite du potassium sérique et de la fonction rénale est nécessaire chez les patients recevant Bactrim à hautes doses, comme c'est le cas chez les patients présentant une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, ou chez les patients recevant Bactrim à des doses standard et qui présentent des troubles sous-jacents du métabolisme potassique ou une insuffisance rénale, ou qui reçoivent des médicaments qui provoquent une hyperkaliémie (voir rubrique 4.5).

#### Populations particulières

Le risque d'effets indésirables graves augmente chez les personnes âgées ou en cas d'existence de facteurs de risque, tels que l'insuffisance rénale et/ou hépatique, ou en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments (en ce cas, le risque peut être lié à la posologie et à la durée du traitement).

#### Lymphohistiocytose hémophagocytaire

De très rares cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été rapportés chez les patients traités par cotrimoxazole. La lymphohistiocytose hémophagocytaire est un syndrome potentiellement mortel d'activation immunitaire pathologique caractérisée par les signes cliniques et les symptômes d'une inflammation systémique excessive (ex : fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie, hyperferritinémie, cytopénies et hémophagocytose). Les patients développant les manifestations précoces d'une activation immunitaire pathologique doivent être immédiatement examinés. Si le diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire est établi, le traitement par cotrimoxazole doit être interrompu.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie sera ajustée selon les instructions posologiques particulières (voir rubrique 4.2). Les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15-30 ml/min) et qui reçoivent TMP-SMZ seront surveillés de près en ce qui concerne les symptômes et les signes de toxicité tels que nausées, vomissements et hyperkaliémie.

Excepté dans des cas exceptionnels, Bactrim ne sera pas administré aux patients présentant des troubles hématologiques graves.

Des cas de pancytopenies ont été rapportés chez les patients traités par une combinaison de triméthoprime et de méthotrexate (voir rubrique 4.5).

Chez les personnes âgées, ou chez les patients présentant une déficience préexistante en acide folique ou une insuffisance rénale, des modifications hématologiques indiquant une déficience en acide folique peuvent survenir. Celles-ci sont réversibles par administration d'un traitement par l'acide folinique.

En raison de la possibilité d'hémolyse, Bactrim ne sera pas administré aux patients présentant une déficience en G6PD à moins que ce soit absolument essentiel, et dans ce cas, seulement à doses minimales.

Comme avec tout médicament contenant des sulfamidés, la prudence est conseillée chez les patients présentant une porphyrie ou un dysfonctionnement de la thyroïde.

Les patients "acétyleurs lents" peuvent être davantage prédisposés à des réactions d'idiosyncrasie aux sulfamidés.

L'utilisation concomitante de la spironolactone avec des médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie (comme le TMP) peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

### Traitement de longue durée

Un contrôle hématologique périodique est recommandé en cas de traitement prolongé. Si une diminution importante des cellules dans la formule sanguine est observée, le traitement sera interrompu.

Des analyses d'urine et des tests de la fonction rénale seront effectuées régulièrement chez les patients sous traitement à long terme (particulièrement chez les patients présentant une insuffisance rénale). Pendant le traitement, une prise adéquate de liquide et la production d'urine seront assurées pour empêcher la cristallurie. La formation de calculs rénaux composés entièrement ou en partie de métabolites du sulfaméthoxazole a été observée (voir section 4.8).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Interactions pharmacocinétiques**

Le triméthoprime est un inhibiteur du Transporteur-2 de cations organiques (OCT2) et un faible inhibiteur du CYP2C8. Le sulfaméthoxazole est un faible inhibiteur du CYP2C9.

L'exposition systémique aux médicaments transportés par l'OCT2 peut augmenter lors de co-administration avec TMP-SMZ. Des exemples sont dofétilide, amantadine, mémantine et lamivudine.

TMP-SMZ ne doit pas être administré en association au dofétilide (voir rubrique 4.3). Il existe des évidences montrant que le TMP inhibe l'excrétion rénale du dofétilide. La combinaison de 160 mg de TMP et de 800 mg de SMZ coadministrée 2 fois par jour avec 500 mg de dofétilide entraîne une augmentation de 103% de l'aire sous la courbe concentration-temps (AUC) du dofétilide et une augmentation de 93% de la concentration maximale (C<sub>max</sub>) en dofétilide. Le dofétilide peut provoquer de sérieuses arythmies ventriculaires associées à un allongement de l'intervalle QT incluant des torsades de pointes qui sont directement reliées à la concentration plasmatique en dofétilide.

Chez les patients recevant de l'amantadine ou de la mémantine, il peut y avoir une augmentation du risque d'effets adverses neurologiques tels que délire et myoclonus.

L'exposition systémique aux médicaments métabolisés principalement par le CYP2C8 peut augmenter lors de co-administration de TMP-SMZ. Des exemples sont paclitaxel, amiodarone, dapsonne, répaglinide, rosiglitazone et pioglitazone.

Le paclitaxel et l'amiodarone ont un index thérapeutique étroit et par conséquent l'administration concomitante avec TMP-SMZ n'est pas recommandée.

La dapsonne et TMP-SMZ peuvent tous deux provoquer une méthémoglobinémie. C'est pourquoi il existe une possibilité d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les patients recevant en même temps dapsonne et TMP-SMZ seront surveillés sur la méthémoglobinémie. Si possible des traitements alternatifs seront pris en considération.

Les patients recevant répaglinide, rosiglitazone ou pioglitazone seront surveillés régulièrement sur l'hypoglycémie.

L'exposition systémique aux médicaments métabolisés principalement par le CYP2C9 peut augmenter lors de co-administration de TMP-SMZ. Des exemples sont les coumarines (warfarine, acénocoumarol,

phenprocoumone), phénytoïne, et les dérivés de la sulfonylurée (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide, et tolbutamide).

La coagulation sera surveillée chez les patients recevant des coumarines.

Une augmentation de 39% de la demi-vie et une diminution de 27% de la clairance de la phénytoïne ont été observées suite à l'administration de doses standard de TMP-SMZ. Les patients recevant de la phénytoïne seront surveillés sur des signes de toxicité de phénytoïne.

Les patients recevant des dérivés de la sulfonylurée (y compris glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide, et tolbutamide), seront surveillés régulièrement sur l'hypoglycémie.

Une augmentation des taux de digoxine dans le sang peut survenir avec un traitement concomitant par TMP-SMZ, particulièrement chez les personnes âgées. Les taux sériques de digoxine seront surveillés.

### **Interactions pharmacodynamiques et interactions de mécanisme inconnu**

Il peut se produire une augmentation du taux d'incidence et de la sévérité des réactions indésirables myélotoxiques et néphrotoxiques en cas d'administration concomitante de TMP-SMZ avec d'autres médicaments connus comme étant myélosuppresseurs ou associés à de l'insuffisance rénale tels que les analogues nucléosidés, le tacrolimus, l'azathioprine ou la mercaptopurine. Les patients qui reçoivent TMP-SMZ concomitamment avec de tels médicaments seront surveillés sur la toxicité hématologique et/ou rénale.

La co-administration de clozapine, médicament connu pour son potentiel important de provoquer une agranulocytose, sera évitée.

Une augmentation de l'incidence de thrombopénie a été observée chez les personnes âgées recevant simultanément certains diurétiques, principalement des thiazides. Les plaquettes seront surveillées régulièrement chez les patients recevant des diurétiques.

Les sulfamidés, y compris le sulphaméthoxazole, peuvent entrer en compétition avec la liaison protéique et le transport rénal du méthotrexate, augmentant ainsi la fraction libre de méthotrexate et l'exposition systémique au méthotrexate. Des cas de pancytopénie ont été rapportés chez des patients prenant une combinaison de triméthoprimé et de méthotrexate (voir rubrique 4.4). Le triméthoprimé a une faible affinité pour la déhydrofolate réductase humaine mais peut accroître la toxicité du méthotrexate, surtout en présence de facteurs de risque tels que le grand âge, l'hypoalbuminémie, une fonction rénale détériorée, et une réserve diminuée de moelle épinière, et chez des patients recevant des doses élevées de méthotrexate. Il est recommandé de traiter les patients à risque avec de l'acide folique ou du folinate de calcium afin de contrecarrer les effets du méthotrexate sur l'hématopoïèse.

Des rapports occasionnels suggèrent que les patients recevant de la pyriméthamine comme prophylaxie anti-malarique à des doses dépassant 25 mg par semaine peuvent développer une anémie mégalo-blastique si TMP-SMZ est prescrit simultanément.

Suite aux effets d'épargne du potassium de TMP-SMZ, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de TMP-SMZ et d'autres produits qui augmentent la kaliémie, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone. Comme les médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de la spironolactone avec le triméthoprimé-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) peut entraîner une hyperkaliémie accompagnée de signes cliniques.

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez les patients traités par Bactrim et la cyclosporine suite à une transplantation rénale.

#### Populations particulières

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée dans des populations particulières, y compris les enfants et les adolescents.

#### *Influence sur les méthodes diagnostiques :*

TMP-SMZ, particulièrement le composé TMP, peut interférer avec le dosage sérique du méthotrexate réalisé par la méthode de liaison compétitive aux protéines quand la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Aucune interférence ne survient, cependant, si le méthotrexate est mesuré par une méthode radio-immunologique.

La présence du TMP et du SMZ peut aussi interférer avec le dosage de la créatinine par la réaction de Jaffé à l'acide picrique en milieu alcalin, produisant une augmentation de 10% des valeurs normales.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Le risque de malformations à la naissance n'a pas été démontré de manière consistante lors des traitements au co-trimoxazole chez la femme en début de grossesse. Deux larges études observationnelles ont suggéré une augmentation de 2 à 3,5 fois du risque d'avortement spontané chez les femmes traitées par TMP seul et en association à SMZ au cours du premier trimestre par rapport, soit à aucune exposition aux antibiotiques, soit à une exposition aux pénicillines. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses très élevées (voir rubrique 5.3). Ces malformations sont typiques de l'antagonisme de l'acide folique.

Etant donné que le TMP et le SMZ passent la barrière placentaire et peuvent donc interférer avec le métabolisme de l'acide folique, Bactrim ne sera utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. Lors du traitement par Bactrim, il est recommandé d'administrer quotidiennement 5 mg d'acide folique à la femme enceinte ou qui a l'intention de devenir enceinte. Pendant le dernier stade de la grossesse, Bactrim sera autant que possible évité en raison du risque d'ictère nucléaire chez le nouveau-né (voir rubrique 5.2, Distribution).

#### Allaitement

Les deux composants de Bactrim passent dans le lait maternel. Bien que la quantité de Bactrim ingérée par un enfant nourri au sein soit faible, les risques éventuels encourus par l'enfant (ictère nucléaire, hypersensibilité) seront mis en balance avec le bénéfice thérapeutique escompté pour la mère (voir rubrique 5.2, Distribution).

#### Fertilité

Sans objet.

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

Sans objet.

### **4.8 Effets indésirables**

#### *(a) Résumé du profil de tolérance*

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions cutanées et les affections gastro-intestinales.

**(b) Liste des réactions indésirables sous forme de tableau**

Les catégories de fréquence sont les suivantes:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Effets indésirables dans la population générale des patients traités par TMP-SMZ**

Les catégories fréquentielles dans le tableau ci-dessous proviennent principalement de l'ensemble des données d'études cliniques regroupant 1085 patients ayant reçu Bactrim IV pour le traitement de diverses infections. En ce qui concerne les réactions indésirables n'ayant pas été observées chez les patients pendant ces études cliniques, les catégories fréquentielles sont basées sur des estimations de fréquence de rapportage ou proviennent de données publiées.

Système Organe Classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infections fongiques, telles que candidoses			
Affections hématologiques et du système lymphatique			Méthémoglobinémie Anémie (mégaloblastique, hémolytique/auto-immune, aplasique) Leucopénie Granulopénie Thrombopénie	Agranulocytose Pancytopénie	
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques/d'hypersensibilité (fièvre, réactions anaphylactoïdes, maladie du sérum, angioedème)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie		
Affections psychiatriques				Hallucinations	
Affections du système nerveux		Convulsions	Neuropathie (y compris névrites périphériques et paresthésies)	Ataxie Méningite aseptique/ symptômes mimant la méningite	Vascularite cérébrale
Affections oculaires				Uvéite	Vascularite rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Acouphènes Vertiges	
Affections cardiaques				Myocardite allergique	
Affections vasculaires				Purpura Purpura de Henoch-Schönlein	Choc circulatoire, Vascularite, Vascularite nécrosante, Granulomato

Système Organe Classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
					se avec polyangéite, Polyartérite noueuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Infiltrats pulmonaires Alvéolites éosinophiles/ allergiques	Vascularite pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Diarrhée Entérocolite pseudomembraneuse	Glossite Stomatite		Pancréatite aiguë
Affections hépatobiliaires	Elévation des transaminases	Elévation de la bilirubine Hépatite	Cholestase	Nécrose du foie	Syndrome de dystrophie du canal biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées multiples (Érythème pigmenté fixe, Dermate exfoliante, Rash, Rash maculo-papuleux, Rash morbilliforme, Erythème, Prurit)	Urticaire		Erythème polymorphe Photosensibilité Syndrome de Stevens Johnson Nécrolyse épidermique toxique Réaction (syndrome d'hypersensibilité) médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (Syndrome de Sweet)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Rhabdomyolyse	Arthralgie Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de l'urée sanguine Elévation de la créatinine sérique	Insuffisance rénale	Cristallurie	Néphrite interstitielle Augmentation de la diurèse	Lithiase urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur vaineuse et phlébite		
Investigations					Hyperkaliémie Hyponatrémie

### Tolérance de TMP-SMZ chez les patients infectés par le VIH

La population des patients infectés par le VIH est similaire à la population générale en ce qui concerne le spectre des événements indésirables potentiels. Cependant certains effets indésirables peuvent se présenter à des fréquences plus élevées et avec des profils cliniques différents. Ces différences concernent les classes d'organes suivantes :

	<b>Très fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Granulopénie Thrombopénie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie	
Affections gastro-intestinales	Anorexie Nausées/vomissements Diarrhée		
Affections hépato-biliaires	Elévation des transaminases		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash maculo-papuleux, Prurit		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, généralement en conjonction avec un rash maculo-papuleux		
Investigations	Hyperkaliémie	Hyponatrémie	©

***(c) Description de certains effets indésirables***

Choc circulatoire

Des cas de choc circulatoire, souvent accompagnés de fièvre et ne répondant pas au traitement standard de l'hypersensibilité, ont été rapportés avec le sulfaméthoxazole + triméthoprime, principalement chez des patients immunodéprimés.

La plupart des modifications hématologiques observées ont été légères, asymptomatiques et réversibles à l'arrêt du traitement.

Comme avec tout autre médicament, des réactions allergiques peuvent survenir chez des patients hypersensibles aux composants du produit. Les réactions cutanées les plus fréquentes observées avec Bactrim ont généralement été légères et rapidement réversibles après l'arrêt du médicament.

Des infiltrats pulmonaires rapportés dans le contexte d'alvéolites éosinophiles ou allergiques peuvent se manifester par des symptômes comme la toux ou l'essoufflement (voir rubrique 4.4).

Une dose élevée de TMP, comme celle utilisée chez les patients présentant une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, induit une augmentation progressive mais réversible des concentrations sériques de potassium chez un nombre important de patients. Même aux doses recommandées, le TMP peut produire une hyperkaliémie quand il est administré à des patients présentant des affections sous-jacentes du métabolisme potassique ou une insuffisance rénale, ou recevant des médicaments qui induisent une hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients non diabétiques traités par TMP-SMZ, habituellement après quelques jours de traitement (voir rubrique 4.5). Les patients présentant une insuffisance rénale, une maladie du foie ou une malnutrition ou ceux recevant des doses élevées de TMP-SMZ sont particulièrement à risque.

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés; plusieurs de ces patients présentaient des maladies graves, y compris le SIDA.

Des cas de lithiase urinaire ont été rapportés chez des patients traités par le co-trimoxazole. Des calculs rénaux formés par l'agrégation de cristaux de N-acétylsulfaméthoxazole (100 % ou partiels) ont été décrits.

Une association causale est définie spécifiquement pour la lithiase urinaire composée de métabolites de Bactrim (100 % ou partielle) en présence de certains facteurs de risque des patient, comme une cristallurie ou un débit urinaire réduit (voir section 4.4).

#### 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 (voir ci-dessous).

#### **Pour la Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet: [www.notifierunefffetindesirable.be](http://www.notifierunefffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Pour le Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet :

### **4.9 Surdosage**

#### *Symptômes :*

Les symptômes d'un surdosage aigu peuvent inclure : nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, vertiges, étourdissements, troubles mentaux et visuels ; cristallurie, hématurie et anurie peuvent survenir dans les cas sévères.

Dans le cas d'un surdosage chronique, une hypoplasie de la moelle osseuse, se manifestant sous forme de thrombopénie ou de leucopénie, et d'autres dyscrasies sanguines attribuables à la déficience en acide folinique peuvent survenir.

#### *Traitement :*

En fonction des symptômes, les mesures suivantes seront envisagées : prévention de nouvelles prises, élévation de l'excrétion rénale par diurèse forcée (l'alcalinisation de l'urine augmente l'élimination de SMZ), hémodialyse (la dialyse péritonéale n'est pas efficace), contrôle de la formule sanguine et des électrolytes. Si une dyscrasie sanguine significative ou un ictère apparaît, un traitement spécifique de ces complications sera instauré. Une dose de 3-6 mg de folinate calcique peut être administrée par voie i.m. pendant 5-7 jours pour neutraliser les effets du TMP sur l'hématopoïèse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique :anti-infectieux à usage systémique, antibactérien, association d'un sulfamidé (le sulfaméthoxazole) et de triméthoprimé ; code ATC: J01EE01

Agent chimiothérapique bactéricide, Bactrim (co-trimoxazole) associe deux principes actifs, le sulfaméthoxazole (SMZ) et le triméthoprimé (TMP), dans la proportion de 5 à 1. Ces deux composants agissent en synergie par blocage simultané de deux enzymes catalysant des réactions successives dans la chaîne métabolique de l'acide folinique, essentielle à la survie de nombreux micro-organismes. Cette association exerce, in vitro, une activité bactéricide apparaissant à des

concentrations qui, pour les deux composants utilisés séparément, sont bactériostatiques seulement. En raison de ce mode d'action, les risques d'apparition d'une résistance sont réduits au minimum; Bactrim demeure souvent actif sur des germes résistants à l'un de ses deux composants. Habituellement, le mécanisme de la résistance bactérienne consiste en la production de nouvelles enzymes plasmidiques, résistantes ou partiellement résistantes au TMP ou au SMZ.

L'effet antibactérien de Bactrim in vitro couvre une large gamme d'organismes pathogènes Gram positif et Gram négatif bien que la sensibilité peut dépendre de la situation géographique :

Organismes habituellement sensibles (CMI < 80 mg/l)\*

Cocci : *Branhamella catarrhalis*.

Bacilles Gram négatif : *Haemophilus influenzae* (producteurs et non producteurs de  $\beta$ -lactamase), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, autres *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, autres *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, autres *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, autres *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae*.

Autres Gram négatif : *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholdera* (*Pseudomonas*) *pseudomallei*.

Sur base de l'expérience clinique, les organismes suivants doivent être considérés comme sensibles : *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cyclospora cayetanensis*.

Organismes partiellement sensibles (CMI = 80-160 mg/l)\*

Cocci : *Staphylococcus aureus* (sensibles et résistants à la méthicilline), *Staphylococcus* spp. (coagulase-négatifs), *Streptococcus pneumoniae* (sensibles et résistants à la pénicilline).

Bacilles Gram négatif : *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, autres *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (anciennement *Xanthomonas maltophilia*).

Autres Gram négatif : *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalement *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*.

Organismes résistants (CMI > 160 mg/l)\*

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

\*Equivalents SMZ

La fréquence locale de résistance au Bactrim des bactéries impliquées dans l'infection traitée doit être connue lorsque Bactrim est prescrit sur une base empirique.

Pour exclure une résistance, spécialement dans des infections susceptibles d'être causées par un agent pathogène partiellement sensible, la sensibilité de l'isolat sera testée.

La sensibilité au Bactrim peut être déterminée par des méthodes standardisées telles que les tests de diffusion (disque) ou de dilution recommandés par le „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST).

Les critères de sensibilité recommandés par l'EUCAST sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

### **Critères de sensibilité selon les normes de l'EUCAST :**

		Test de dilution <sup>a</sup> , CMI (µg/ml)	
		TMP	SMZ
<i>Entérobactéries</i>	Sensible	≤ 2	≤ 38
	Résistant	> 4	> 76
<i>Acinetobacter</i> spp.	Sensible	≤ 2	≤ 38
	Résistant	> 4	> 76
<i>Stenotrophomonas maltophila</i> <sup>b</sup>	Sensible	≤ 4	≤ 76
	Résistant	> 4	> 76
<i>Staphylococcus</i> spp.	Sensible	≤ 2	≤ 38
	Résistant	> 4	> 76
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>c</sup>	Sensible	≤ 0,03	≤ 0,57
	Résistant	> 1	> 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sensible	≤ 1	≤ 19
	Résistant	> 2	> 38
<i>Streptococcus</i> groupes A, B, C et G	Sensible	≤ 1	≤ 19
	Résistant	> 2	> 38
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Sensible	≤ 0,5	≤ 9,5
	Résistant	> 1	> 19
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sensible	≤ 0,06	≤ 1,14
	Résistant	> 0,06	> 1,14
<i>Pasteurella multocida</i>	Sensible	≤ 0,25	≤ 4,75
	Résistant	> 0,25	> 4,75
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Sensible	≤ 0,5	≤ 9,5
	Résistant	> 1	> 19

<sup>a</sup> TMP et SMZ dans un ratio de 1 à 19

<sup>b</sup> Les critères de sensibilité sont basés sur un traitement à dose élevée, ≥ 240 mg TMP et 1,2 g SMZ administrés ensemble deux fois par jour

<sup>c</sup> L'activité de TMP et TMP-SMZ est incertaine envers les entérocoques, c'est pourquoi la population de type sauvage est catégorisée comme étant intermédiaire

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

Après administration orale, le SMZ et le TMP sont résorbés rapidement et complètement à partir du tractus gastro-intestinal supérieur. Après ingestion d'une seule dose de 800 mg SMZ + 160 mg TMP (= 1 comprimé Bactrim forte), les concentrations plasmatiques maximales, atteintes en 1 à 4 heures, sont de 1,5-3 µg/ml pour le TMP et 40-80 µg/ml pour le SMZ. Après administration répétée de la dose susmentionnée toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre, obtenues en 2 à 3 jours, varient entre 1,3 et 2,8 µg/ml pour le TMP et entre 32 et 63 µg/ml pour le SMZ.

### Biodisponibilité

L'absorption de TMP et SMZ est complète comme le démontre la biodisponibilité orale absolue, qui atteint 100% pour les deux substances.

### *Distribution*

Le volume de distribution du TMP est d'environ 1,6 l/kg et celui du SMZ d'environ 0,2 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 62% pour le SMZ et de 37% pour le TMP.

Une pénétration supérieure du TMP par rapport au SMZ a été observée dans les tissus prostatiques non enflammés, le liquide séminal, les sécrétions vaginales, la salive, les tissus pulmonaires enflammés et normaux et les sécrétions biliaires, tandis que la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien et l'humeur aqueuse est similaire pour les deux composés.

De larges quantités de TMP et de plus petites quantités de SMZ passent du sang dans le liquide interstitiel et d'autres liquides corporels extravasculaires. Les concentrations de TMP et de SMZ sont plus élevées que les concentrations minimales inhibitrices de la plupart des organismes sensibles.

Chez l'homme, le TMP et le SMZ sont détectés dans les tissus fœtaux (placenta, foie, poumons), le sang du cordon ombilical et le liquide amniotique, indiquant le transfert placentaire des deux substances. En général, les concentrations fœtales de TMP sont similaires et celles de SMZ plus basses que les concentrations maternelles (voir rubrique 4.6 Grossesse).

Les deux agents sont excrétés dans le lait maternel. Les concentrations de TMP dans le lait maternel sont similaires et celles de SMZ plus basses que les concentrations plasmatiques maternelles (voir rubrique 4.6 Allaitement).

#### *Métabolisme*

Environ 30% d'une dose de TMP est métabolisée. Sur base des résultats d'une étude in vitro avec des microsomes hépatiques humains, l'implication du CYP3A4, CYP1A2 et CYP2C9 dans le métabolisme oxydatif du TMP ne peut être exclue. Les principaux métabolites du TMP sont les 1- et 3-oxydes et les 3- et 4-hydroxy dérivés; certains métabolites sont microbiologiquement actifs.

Environ 80% d'une dose de SMZ est métabolisé dans le foie, de façon prédominante vers le dérivé N<sub>4</sub>-acétylé (≈ 40% de la dose) et dans une moindre mesure par glucuronoconjugaison. Le SMZ subit également un métabolisme oxydatif. La première étape de la voie oxydative, qui conduit à la formation du dérivé hydroxylaminé, est catalysé par le CYP2C9.

#### *Élimination*

Le SMZ et le TMP ont un temps de demi-élimination très semblable (une moyenne de 10 heures pour le TMP et de 11 heures pour le SMZ).

Les deux substances, ainsi que leurs métabolites, sont éliminés presque entièrement par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, donnant, toutes deux, des concentrations urinaires considérablement plus élevées que leur concentration dans le sang. Environ deux tiers de la dose de TMP et un cinquième de la dose de SMZ sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance plasmatique totale du TMP est de 1.9 ml/min/kg. La clairance plasmatique totale du SMZ est de 0,32 ml/min/kg. Une petite fraction de chaque substance est éliminée via les fèces.

#### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

##### *Enfants*

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique avec fonction rénale normale des deux composants de Bactrim, TMP et SMZ, dépend de l'âge. L'élimination du TMP-SMZ est réduite chez les nouveaux-nés pendant les deux premiers mois de la vie, par après TMP et SMZ présentent tous deux une élimination plus élevée avec une clairance corporelle plus élevée et une demi-vie d'élimination plus courte. Les différences sont les plus marquées chez les jeunes nourrissons (> 1,7 mois jusqu'à 24 mois) et diminuent avec l'âge, en comparaison aux jeunes enfants (1 an jusqu'à 3,6 ans), enfants (7,5 ans et < 10 ans) et adultes (voir rubrique 4.2).

### Personnes âgées

Sur base de l'importance de la clairance rénale dans le processus d'élimination du TMP et tenant compte du fait que la clairance de la créatinine diminue de manière physiologique avec l'âge, une diminution de la clairance rénale et de la clairance corporelle totale du TMP avec l'âge peut être anticipée. La pharmacocinétique du SMZ devrait être moins affectée par l'augmentation de l'âge étant donné que la clairance rénale du SMZ ne correspond qu'à 20% de la clairance totale du SMZ.

### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 15 à 30 ml/min), les demi-vies d'élimination des deux substances sont augmentées, nécessitant un ajustement de la posologie. La dialyse peritonéale ambulatoire intermittente ou continue ne contribue pas significativement à l'élimination du TMP-SMZ. Le TMP et le SMZ sont éliminés à un degré significatif pendant l'hémodialyse et l'hémofiltration. Il a été suggéré d'augmenter de 50% la dose de TMP-SMZ après chaque séance d'hémodialyse. Chez les enfants présentant une insuffisance rénale ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) la clairance du TMP est diminuée et sa demi-vie d'élimination prolongée. La dose de TMP-SMZ chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale sera basée sur la fonction rénale (voir rubrique 4.2 Posologies particulières / Insuffisance rénale).

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du TMP et du SMZ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas significativement différente de celle observée chez les personnes en bonne santé.

### Patients atteints de fibrose kystique

La clairance rénale du TMP et la clairance métabolique du SMZ sont augmentées chez les patients présentant une fibrose kystique. Par conséquent, la clairance plasmatique totale est augmentée et la demi-vie d'élimination est diminuée pour les deux médicaments.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, des doses très élevées de co-trimoxazole ont produit des malformations foetales typiques des antagonistes de l'acide folique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Polyvidone, Amyloglycolate de sodium, Stéarate de magnésium, Docusate de sodium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

5 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (alu/PVC) de 10 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH  
Basler Strasse 126  
DE-79540 Lörrach  
Allemagne

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

BE109304  
LU : 178/7109487

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 novembre 1977  
Date de dernier renouvellement : 02 juillet 2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 07/2025