

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EUSAPRIM 80 mg/400 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

Co-trimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution contient 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole par 5 ml.

Excipients à effet notable :

La solution contient 1,7 mmol de sodium, 5 mg de métabisulfite de sodium (E223) et 13,2 vol % d'éthanol (alcool) par 5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Généralement, les indications d'usage d'EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion sont identiques à celles des présentations orales (voir Résumé des Caractéristiques du Produit des formes orales d'EUSAPRIM).

L'administration parentérale d'EUSAPRIM est indiquée lorsque l'administration orale est impossible, dans les cas où l'instauration du traitement est particulièrement urgente, ou pour des raisons de commodité si le patient reçoit déjà des liquides par voie intraveineuse. Même si l'administration d'EUSAPRIM par voie intraveineuse est utile chez des patients gravement malades, il est possible qu'il ne présente aucun avantage thérapeutique par rapport à la présentation orale.

EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion ne doit être utilisé que lorsque, selon l'avis du médecin, les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques éventuels. L'usage d'un seul agent antibactérien efficace sera envisagé.

La sensibilité *in vitro* des bactéries aux antibiotiques présente une variabilité géographique et une variabilité dans le temps ; il convient toujours de tenir compte de la situation locale lorsque l'on choisit un traitement antibiotique.

EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion est indiqué chez les enfants âgés de 12 ans et moins (> 6 semaines à < 12 ans), les adolescents de plus de 12 ans et les adultes (> 18 ans) pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont provoquées par des bactéries sensibles (voir rubrique 5.1) :

EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion a fait l'objet d'études cliniques pour les indications suivantes :

Infections des voies respiratoires:

Traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*.

Autres infections bactériennes dues à des germes sensibles:

Il existe un certain nombre d'autres infections bactériennes dues à des germes sensibles pour lesquelles un

traitement par EUSAPRIM peut être approprié ; l'utilisation d'EUSAPRIM dans ces conditions doit se baser sur l'expérience clinique et sur les données locales *in vitro*. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles sur la bonne utilisation des antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

INFECTIONS AIGÜES

Le traitement sera poursuivi jusqu'à 2 jours après la disparition des symptômes. Chez la plupart des patients, un traitement d'au moins 5 jours sera nécessaire. Néanmoins l'administration d'Eusaprim par voie intraveineuse est limitée à la période pendant laquelle l'administration orale d'Eusaprim est impossible.

Pour les infections graves dans tous les groupes d'âges, la posologie peut être augmentée de 50 %.

PATIENTS DONT LA FONCTION RÉNALE EST NORMALE :

- *Adultes (> 18 ans) et adolescents âgés de plus de 12 ans :*

	Solution pour perfusion
Dose standard	2 x 2 ampoules de 5 ml (= 2 x 10 ml)/jour

- *Enfants âgés de 6 semaines à 12 ans :*

La dose administrée aux enfants est déterminée en fonction de leur âge, car des études pharmacocinétiques ont démontré que l'excrétion du triméthoprim et du sulfaméthoxazole est plus rapide chez les jeunes enfants (voir rubrique 5.2).

Le schéma posologique pour les enfants correspond à environ 6 mg de triméthoprim plus 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, à répartir en deux administrations. Les schémas thérapeutiques pour les enfants dépendent de l'âge et du poids de l'enfant et sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Âge	ampoules
6 semaines - 6 mois	2 x ¼ ampoule de 5 ml (= 2 x 1,25 ml)/jour
6 mois - 6 ans	2 x ½ ampoule de 5 ml (= 2 x 2,5 ml)/jour
6 ans - 12 ans	2 x 1 ampoule de 5 ml (= 2 x 5 ml)/jour

L'usage d'EUSAPRIM n'est pas indiqué chez les prématurés et les enfants de moins de 6 semaines.

En cas d'infection sévère, on peut administrer une fois et demie la dose recommandée.

- Personnes âgées (voir rubrique 4.4).

INSUFFISANCE RÉNALE

- *Adultes (> 18 ans) et adolescents âgés de plus de 12 ans :*

On ne dispose d'aucune donnée pour les enfants âgés de 12 ans et moins ayant une insuffisance rénale. Pour une description des paramètres pharmacocinétiques des deux composants (TMP et SMZ) d'EUSAPRIM au sein de la population pédiatrique ayant une fonction rénale normale : voir rubrique 5.2

Clairance de la créatinine (ml/min.)	Dose
> 30	2 x 2 ampoules de 5 ml (= 2 x 10 ml)/jour
15 – 30	2 x 1 ampoule de 5 ml (= 2 x 5 ml)/jour
< 15	Pas recommandé

Il est conseillé de déterminer les taux de sulfaméthoxazole tous les 2 à 3 jours et ceci, 12 heures après l'administration d'EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion.

Lorsque le taux de sulfaméthoxazole dépasse 150 microgrammes (mcg)/ml, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que ce taux redevienne inférieur à 120 mcg/ml.

PNEUMONIE À PNEUMOCYSTIS JIROVECI:

Traitement - - *Enfants âgés de 6 semaines à 12 ans, adolescents âgés de plus de 12 ans :*

15 à 20 mg de triméthoprim et 75 à 100 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, en une ou deux administrations. Il y a lieu de passer à un traitement par voie orale dès que possible et de continuer jusqu'à une durée totale de deux semaines de traitement. Le but est d'obtenir des concentrations sanguines maximales ou des taux sériques de triméthoprim supérieurs ou égaux à 5 mcg/ml (voir rubrique 4.8).

Le traitement sera poursuivi jusqu'à 2 jours après la disparition des symptômes. Chez la plupart des patients, un traitement d'au moins 5 jours sera nécessaire.

Pour les infections graves dans tous les groupes d'âges, la posologie peut être augmentée de 50 %.

Mode d'administration

Perfusion IV.

Eusaprim solution à diluer pour perfusion doit UNIQUEMENT être administré par voie intraveineuse et doit être dilué avant administration(voir rubrique 6.6).

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

La durée de la perfusion devrait être d'environ 1 heure à 1 h 30, mais doit être adaptée en fonction des besoins en liquides du patient. Si une réduction de volume est nécessaire, triméthoprim + sulfaméthoxazole pour perfusion peut être administré à une plus haute concentration, 5 ml dilués dans 75 ml d'une solution à 5 % de glucose. La solution résultante, bien que limpide à l'œil nu, peut parfois dépasser les limites de la pharmacopée britannique (BP) pour les particules dans des grands volumes de solution parentérale. La durée de la perfusion ne devrait pas excéder une heure.

4.3 Contre-indications

- Eusaprim ne doit pas être donné aux patients avec antécédents d'hypersensibilité aux substances actives, aux sulfamidés, au triméthoprim, au triméthoprim + sulfaméthoxazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique ;Ne pas administrer Co-trimoxazole à des enfants au cours des 6 premières semaines de vie.;
- Patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère et chez qui des mesures de contrôle répétées des concentrations plasmatiques du médicament ne peuvent être réalisées ;
- Eusaprim ne doit pas être donné aux patients avec antécédents de thrombocytopénie immune induite par le triméthoprim et/ou des sulfamidés ;
- Eusaprim ne doit pas être administré à des patients atteints de porphyrie aiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions indésirables menaçant le pronostic vital

Bien que très rares, des décès se sont produits à la suite de réactions sévères, telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, nécrose hépatique fulminante, agranulocytose, anémie aplasique, autres dyscrasies sanguines et hypersensibilité des voies respiratoires.

- Des réactions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) et réaction médicamenteuse se manifestant par une éosinophilie et des symptômes systémiques (syndrome DRESS)) ont été signalés avec la prise de EUSAPRIM.
- Les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter toutes réactions cutanées. Le risque d'apparition du SSJ ou de la NET est le plus élevé au cours des premières semaines de traitement.
- En cas de symptômes ou de signes de SSJ, NET (ex : éruptions cutanées progressives souvent accompagnées de boursouffures (cloques) ou de lésions des muqueuses), ou syndrome DRESS (p. ex. fièvre, éosinophilie), le traitement au EUSAPRIM doit être interrompu.
- Les meilleurs résultats dans la prise en charge du SSJ, de la NET ou du syndrome DRESS sont obtenus lors d'un diagnostic précoce et de l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. Un retrait rapide est associé à un meilleur pronostic.
- Si la prise de EUSAPRIM a provoqué l'apparition du SSJ, de la NET ou du syndrome DRESS chez un patient, ce dernier ne doit en aucun cas reprendre ce 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.

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.

Méningite aseptique

Bien que rares, des cas de méningite aseptique, ont été observés en tant que réaction indésirable grave à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime. Les symptômes sont notamment une fièvre, des frissons, des céphalées, un état mental altéré, une raideur de la nuque, une fatigue, une sensibilité à la lumière (photophobie), des nausées et des vomissements. La méningite aseptique s'est avérée rapidement réversible à l'arrêt du traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Surcharge liquidienne

Une surcharge en liquides est possible, particulièrement si des doses très élevées sont administrées à des patients présentant une maladie cardio-pulmonaire sous-jacente.

Débit urinaire Un débit urinaire adéquat doit être assuré en permanence. Des signes de cristallurie sont rares *in vivo*, même si l'on a observé des cristaux de sulfamidés dans l'urine refroidie de patients traités. Chez les patients souffrant d'hypoalbuminémie, le risque peut être augmenté.

Patients insuffisants rénaux

Chez les patients présentant une insuffisance rénale avérée, il convient de prendre des mesures spéciales (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Une prudence particulière est toujours recommandée lorsque l'on traite des patients âgés puisqu'ils sont plus sensibles aux effets indésirables et plus susceptibles de présenter des effets graves découlant de ces réactions, en particulier lorsqu'il existe des conditions qui viennent compliquer la situation, par exemple, une insuffisance rénale et/ou hépatique, et/ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments. La durée du traitement doit être la plus courte possible chez ces patients.

Acide folique

Des numérations sanguines mensuelles régulières sont recommandées lorsque l'on administre EUSAPRIM pendant des périodes prolongées ou à des patients présentant une carence en acide folique ou à des personnes âgées, puisqu'il existe une possibilité de modifications asymptomatiques des indices hématologiques de laboratoire dues à un manque d'acide folique disponible. Une supplémentation en acide folinique peut être envisagée au cours du traitement mais celle-ci doit être initiée avec prudence à cause d'une possible interférence avec l'activité antibactérienne (voir rubrique 4.5).

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Chez les patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD), il peut se produire une hémolyse.

Patients atteints d'atopie sévère ou d'asthme bronchique

EUSAPRIM doit être administré avec précaution aux patients atteints d'atopie sévère ou d'asthme bronchique.

Traitement de la pharyngite streptococcique due à des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A

EUSAPRIM ne doit pas être utilisé pour traiter une pharyngite ou une amygdalite dues à des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. L'éradication de ces organismes de l'oropharynx est moins efficace qu'avec de la pénicilline.

Métabolisme de la phénylalanine

On a signalé que le triméthoprime altère le métabolisme de la phénylalanine, mais cela est sans signification chez les patients phénylcétonuriques soumis à une restriction diététique appropriée.

Patients atteints de porphyrie ou présentant un risque de porphyrie

Il faut éviter d'administrer EUSAPRIM à des patients dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils courent un risque de porphyrie. Tant le triméthoprime que les sulfamidés (bien que ce ne soit pas spécifiquement le cas pour le sulfaméthoxazole) ont été associés à une exacerbation clinique de la porphyrie.

Patients atteints d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie

Une surveillance étroite des taux sériques de potassium et de sodium est nécessaire chez les patients qui risquent une hyperkaliémie ou une hyponatrémie. L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec le cotrimoxazole peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

Patients présentant des affections hématologiques graves

Excepté sous surveillance étroite, le co-trimoxazole ne devrait pas être administré à des patients présentant des troubles hématologiques graves (voir rubrique 4.8).

Le co-trimoxazole a été administré à des patients sous thérapie cytotoxique avec peu ou pas d'effets additionnels sur la moelle osseuse ou sur le sang périphérique.

Acidose métabolique

Eusaprim a été associé à l'acidose métabolique après que les autres causes possibles sous-jacentes eurent été exclues. Une surveillance étroite est toujours recommandée lorsqu'une acidose métabolique est soupçonnée.

Sulfites

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium (E223), qui peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Ethanol

Ce médicament contient 13.2% de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 500 mg par ampoule, ce qui équivaut à 13.2ml de bière ou 5,5 ml de vin. Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Sodium

Ce médicament contient 39 mg de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 1.9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

- **Diurétiques (thiazides):** les patients âgés, traités de façon concomitante par des diurétiques, principalement des thiazides, courent un risque plus important de thrombocytopenie, avec ou sans purpura.
- **Pyriméthamine:** il semble que l'usage simultané d'EUSAPRIM et de pyriméthamine aux doses de 25 mg par semaine peut provoquer une anémie mégalo-blastique.

Dans certaines situations, un traitement concomitant au moyen de **zidovudine** peut augmenter le risque de réactions hématologiques indésirables au co-trimoxazole. Si un traitement concomitant est nécessaire, on devra envisager une surveillance des paramètres hématologiques.

- **Lamivudine:** l'administration de triméthoprime (160 mg) et de sulfaméthoxazole (800 mg) entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprime. La lamivudine ne modifie pas la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole.
- **Anticoagulants oraux (Warfarine):** le co-trimoxazole peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine par une inhibition stéréo-sélective de son métabolisme. Le sulfaméthoxazole peut provoquer un déplacement de la warfarine de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique *in vitro*. En cas d'administration concomitante de Warfarine et d'EUSAPRIM, il est recommandé de pratiquer des contrôles appropriés du traitement anticoagulant.
- **Phénytoïne:** le co-trimoxazole prolonge la demi-vie de la phénytoïne. En cas d'administration concomitante, le médecin doit être attentif à un effet trop marqué de la phénytoïne. Il est recommandé de contrôler avec soin le patient et les taux sériques de phénytoïne.
- **Sulfonylurées:** une interaction avec les sulfonylurées hypoglycémisants est inhabituelle, on a toutefois rapporté une potentialisation de l'effet antidiabétique des sulfonylurées.
- **Rifampicine:** après environ une semaine d'utilisation simultanée de rifampicine et d'EUSAPRIM, on a constaté une diminution de la demi-vie plasmatique du triméthoprime. Ceci n'a probablement aucune signification clinique.
- **Cyclosporine:** chez les patients traités par co-trimoxazole et cyclosporine après une transplantation rénale, on a constaté une détérioration réversible de la fonction rénale.

Lorsque l'on administre le triméthoprime en même temps que des médicaments qui forment des cations au pH physiologique et qui sont également partiellement excrétés par sécrétion rénale active (par exemple **procaïnamide**, **amantadine**), il existe une possibilité d'inhibition compétitive de ce processus qui peut aboutir à une augmentation de la concentration plasmatique de l'un des médicaments ou des deux.

- **Digoxine :** on a montré que l'utilisation concomitante de triméthoprime et de digoxine augmente les taux

plasmatiques de digoxine chez un certain pourcentage de patients âgés.

- **Méthotrexate**: le co-trimoxazole augmente les taux plasmatiques libres du méthotrexate. Si l'on considère qu'EUSAPRIM est un traitement approprié chez des patients recevant d'autres médicaments anti-folates tels que le méthotrexate, un supplément d'acide folique peut être envisagé (voir rubrique 4.4 et 4.8). Des contrôles réguliers hématologiques sont indiqués.
- **Méthénamine** : la méthénamine acidifie l'urine, ce qui peut entraîner la cristallisation du sulfamidé dans les reins.
- **Hyperkaliémie** : La prudence est de rigueur chez les patients qui prennent tout autre médicament pouvant causer une hyperkaliémie, par exemple des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des inhibiteurs des récepteurs de et des diurétiques à épargne potassique comme le spironolactone qui peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie. Outre les autres médicaments connus pour entraîner une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) et la spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.
- **Répaglinide** : Le co-trimoxazole peut accroître et /ou prolonger l'effet hypoglycémique du répaglinide. La co-administration de triméthoprime (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a augmenté l'ASC, la C_{max} et le $t_{1/2}$ (1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois respectivement) du répaglinide sans effet statistiquement significatif sur le taux de sucre dans le sang. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Le profil de sécurité de cette combinaison n'ayant pas été établi pour les dosages supérieurs à 0,25 mg pour le répaglinide et 320 mg pour le triméthoprime, l'utilisation concomitante de triméthoprime avec le répaglinide doit être évitée. Si l'utilisation concomitante est nécessaire, il faut surveiller attentivement le taux de sucre dans le sang et procéder à une surveillance clinique rapprochée (cf. section 4.4).
- **Acide folinique** : on a montré une interférence d'une supplémentation en acide folinique avec l'activité antibactérienne de triméthoprime + sulfaméthoxazole. Cela a été observé dans la prophylaxie et le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*.
- **Contraceptifs** : des échecs de contraception orale ont été signalés avec les antibiotiques. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé. Les femmes sous traitement antibiotique doivent avoir temporairement recours à une méthode mécanique en plus de la contraception orale, ou choisir une autre méthode contraceptive.
- Azathioprine-le traitement concomitant par azathioprine et triméthoprime/sulfaméthoxazole peut augmenter le risque de myelosuppression. Il existe des rapports cliniques contradictoires sur des interactions entre l'azathioprine et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, entraînant d'anomalies hématologiques sérieux.
- **Interactions avec les examens paracliniques** :
 - Le triméthoprime peut interférer avec le dosage de la créatinine sérique/plasmatique quand la réaction au picrate alcalin est utilisée. Cela peut résulter en une surestimation de de la créatinine sérique/plasmatique de l'ordre de 10 %.
 - L'inhibition fonctionnelle de la sécrétion rénale tubulaire de la créatinine peut produire une fausse diminution du taux estimé de la clairance de la créatinine.
 - Le triméthoprime peut interférer avec le dosage sérique du méthotrexate quand la dihydrofolate réductase du *Lactobacillus casei* est utilisée dans le dosage. Il n'y a pas d'interférence lorsque le méthotrexate est mesuré par une méthode radio-immunologique.
 - Co-trimoxazole peut interférer avec les résultats de tests de la fonction thyroïdienne mais cela n'est probablement pas ou peu significatif à un niveau clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole passent la barrière placentaire et leur sécurité durant la grossesse n'a pas été établie.

Triméthoprime est un antagoniste du folate et dans les études animales, ces deux produits sont apparus comme responsables d'anomalies fœtales (voir rubrique 5.3).

Des études de cas-contrôles ont montré qu'il peut y avoir un lien entre une exposition aux antagonistes du folate et des naissances anormales chez l'homme. En conséquence, le co-trimoxazole doit être évité durant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre, à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne soit supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. Si le co-trimoxazole est utilisé durant la grossesse, un apport supplémentaire de folate doit être envisagé.

Le sulfaméthoxazole entre en compétition avec la bilirubine qui se lie à l'albumine plasmatique. Étant donné que des taux importants de produits dérivés transmis par la mère persistent pendant plusieurs jours chez le nouveau-né, il peut y avoir un risque de précipitation ou d'exacerbation d'hyperbilirubinémie néonatale, avec un risque théorique associé d'ictère nucléaire, lorsque EUSAPRIM est administré à la mère peu avant l'accouchement. Ce risque théorique est particulièrement important chez les enfants ayant un risque accru d'hyperbilirubinémie, tels que les enfants nés prématurément et ceux souffrant d'une déficience au niveau de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

Allaitement

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole sont excrétés dans le lait maternel.

Il faut éviter d'administrer du co-trimoxazole aux femmes en fin de grossesse de même qu'aux mères allaitantes lorsque la mère ou le nouveau-né souffre d'une hyperbilirubinémie ou est susceptible de développer une hyperbilirubinémie. De plus, il faut éviter d'administrer du co-trimoxazole aux enfants de moins de huit semaines étant donné la prédisposition qu'ils ont à développer une hyperbilirubinémie.

Fertilité

Les effets du cotrimoxazole sur les paramètres du sperme humain ne sont pas concluants. Cependant, le traitement par cotrimoxazole est responsable d'une altération significative de la spermatogenèse chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Des effets indésirables tels que des vertiges, une ataxie et des hallucinations ayant été rapportés chez des patients recevant EUSAPRIM, les patients devront faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines jusqu'à ce qu'ils soient sûrs qu'EUSAPRIM n'a aucun effet indésirable sur leurs capacités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime sont l'hyperkaliémie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les céphalées et les éruptions cutanées. Bien que rares, les effets indésirables graves peuvent comprendre des effets indésirables cutanés sévères tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, le syndrome de Lyell), des réactions d'hypersensibilité pulmonaire, un ictère cholestatique et une nécrose hépatique. Le risque d'apparition de réactions cutanées sévères est le plus élevé au cours des premières semaines de traitement.

Comme Eusaprim contient du triméthoprime et un sulfamidé, on s'attend à ce que le type et la fréquence des effets indésirables associés à ces produits coïncident avec ceux observés tout au long de leurs nombreuses années d'utilisation.

Des données provenant de larges études cliniques publiées ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables allant de 'très fréquent' à 'rare'. Les effets indésirables très rares ont été principalement déterminés sur base de rapports post-marketing et font référence à un pourcentage plutôt qu'à une vraie fréquence. De plus, l'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

Certains effets indésirables ont été identifiés lors d'essais cliniques et des études épidémiologiques, avec les fréquences indiquées ci-dessous. Cependant, certains effets indésirables ont été signalés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation. Une fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles et est donc classée comme "fréquence indéterminée".

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en terme de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets secondaires
Infections et infestations	Fréquent	surinfection par <i>Monilia</i>
	Très rare	colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie mégaloblastique, anémie aplasique, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, éosinophilie, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en G-6-PD
Affections du système immunitaire	Très rare	maladie sérique, réactions anaphylactiques, fièvre médicamenteuse, pyrexie.
		réactions d'hypersensibilité sévères associées à PJP* y compris fièvre, neutropénie, thrombocytopénie, augmentation des enzymes hépatiques, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hyponatrémie.
Affections cardiaques	Très rare	myocardite allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	hyperkaliémie
	Très rare	hypoglycémie, hyponatrémie, diminution de l'appétit, acidose métabolique
Affections psychiatriques	Fréquent	céphalées
	Très rare	dépression, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées
	Très rare	méningite aseptique*, convulsions, neuropathie périphérique, ataxie, étourdissement
Affections vasculaires	Fréquent	thrombophlébite locale au site d'injection, périartérite noueuse
	Indéterminée	choc circulatoire*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	vertiges, acouphènes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	toux*, dyspnée*, infiltrats pulmonaires*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées, diarrhée

	Peu fréquent	vomissements
	Très rare	glossite, stomatite, pancréatite
Affections oculaires	Très rare	uvéïte
Affections hépatobiliaires*	Très rare	ictère cholestatique, nécrose hépatique ¹ . augmentation des transaminases et des taux sanguins de bilirubine
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	Fréquent	éruption cutanée
	Très rare	réaction de photosensibilité, œdème de Quincke, dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse fixe, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, la nécrolyse épidermique toxique (NET, le syndrome de Lyell), vasculite allergique ressemblant au purpura d'Henoch-Schönlein, purpura
	Indéterminée	réaction médicamenteuse se manifestant par une éosinophilie et des symptômes systémiques (syndrome DRESS)*, dermatose aiguë fébrile neutrophilique (Syndrome de Sweet)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	arthralgie, myalgies, lupus érythémateux disséminé
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	altération de la fonction rénale (parfois rapportée comme insuffisance rénale), néphrite tubulo-interstitielle, acidose tubulaire rénale

* voir description d'une sélection de quelques réactions indésirables

Description d'effets indésirables sélectionnés

Méningite aseptique

La méningite aseptique a été rapidement réversible après l'arrêt du médicament, mais a réapparue dans certains cas lors de réexpositions, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, au triméthoprime seul.

Réactions d'hypersensibilité pulmonaire

Toux, dyspnée et infiltrats pulmonaires peuvent être les premiers symptômes d'une hypersensibilité respiratoire qui, bien que très rare, a été fatale (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires

Il est recommandé de ne pas administrer Eusaprim à des patients présentant un trouble hépatique sévère.

Réactions indésirables cutanées sévères (RICS)

Un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une réaction médicamenteuse se manifestant par une éosinophilie et des symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été signalés et sont potentiellement fatals (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires

L'ictère cholestatique et la nécrose hépatique peuvent être fatals.

Trouble psychotique

De très rares cas de troubles psychotiques ont été rapportés, y compris agitation, état confusionnel, délires et psychose.

*Effets liés au traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPJ)*

Très rare : réactions d'hypersensibilité sévères, éruptions cutanées, pyrexie, neutropénie, thrombocytopénie, augmentation des enzymes hépatiques, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Aux doses élevées utilisées dans le traitement de la PPJ, des réactions d'hypersensibilité sévères ont été rapportées nécessitant un arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité sévères ont été signalées chez des patients PPJ lors de réexpositions au triméthoprime-sulfaméthoxazole, parfois après un intervalle de quelques jours entre les prises. De la rhabdomyolyse a été rapportée chez des patients HIV séropositifs recevant du triméthoprime-sulfaméthoxazole en prophylaxie ou en traitement de la PPJ.

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.

Perfusion par voie IV :

L'administration concomitante de diphénhydramine par voie intraveineuse peut permettre une perfusion en continu dans certains cas.

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée par l'homme n'est pas connue.

Symptômes et signes

Les symptômes/signes les plus fréquents en cas de surdosage sont : nausées, vomissements, vertige et confusion. Une dépression de la moelle osseuse a été signalée en cas de surdosage aigu avec triméthoprime.

Traitement

Un traitement symptomatique et des mesures générales d'assistance sont indiqués ainsi qu'un monitoring hématologique.

Suivant l'état de la fonction rénale, l'administration de liquides est recommandée si diurèse est faible. Le triméthoprime ainsi que le sulfaméthoxazole sont dialysables par hémodialyse. Une dialyse péritonéale n'est pas efficace.

En cas de surdosage avéré, présumé ou accidentel, le traitement doit être arrêté.

L'acidification des urines augmente le taux d'élimination du triméthoprime. Une diurèse forcée et

l'alcalinisation des urines favorisent l'élimination du sulfaméthoxazole. L'alcalinisation réduit le taux d'élimination du triméthoprime.

En cas de surdosage, on préférera alcaliniser les urines. Le folinate de calcium (5 à 10 mg/jour) empêchera un déficit folique du triméthoprime sur la moelle osseuse. Dans ce cas, il est recommandé d'appliquer des mesures générales d'assistance.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE** sulfamidés et de triméthoprime, Code ATC : J01E E01.

Mode d'action

EUSAPRIM (co-trimoxazole) est un médicament antibactérien composé de deux principes actifs, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Ces deux composants bloquent en synergie deux étapes consécutives de la biosynthèse des purines et, par conséquent, des acides nucléiques indispensables à de nombreuses bactéries.

Le **sulfaméthoxazole** inhibe compétitivement l'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque dans la synthèse de l'acide dihydrofolique par la cellule bactérienne, ce qui se traduit par une bactériostase. Le triméthoprime inhibe de manière réversible la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme active dans la voie métabolique des folates convertissant le dihydrofolate en tétrahydrofolate. Cette association exerce *in vitro* une activité bactéricide apparaissant à des concentrations qui sont bactériostatiques lorsque les deux composants sont utilisés séparément.

Le **triméthoprime** se lie à la DHFR du Plasmodium mais moins fortement qu'à l'enzyme bactérienne. Son affinité pour la DHFR des mammifères est 50 000 fois plus faible que pour l'enzyme bactérienne correspondante.

Résistance

Des études *In vitro* ont montré que la résistance bactérienne se développe plus lentement avec l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole qu'avec le triméthoprime et le sulfaméthoxazole seuls.

La résistance bactérienne au triméthoprime/sulfaméthoxazole peut être induite par un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- Résistance intrinsèque :
 - enzymes DHFR à faible affinité,
 - absorption de folate exogène ou de thymine,
 - perméabilité diminuée,
 - pompes à efflux.
- Résistance acquise au triméthoprime :
 - inducteurs de mutation conduisant à une surproduction de DHFR,
 - mutations localisées au sein du gène *dhfr*,
 - expression du *dhfr*I et variantes des gènes *dhfr*II.
- Résistance acquise au sulfaméthoxazole :
 - mutations localisées au sein des gènes *dhfr*,
 - acquisition de gènes *dhps* d'autres espèces par transformation et recombinaison,
 - résistance plasmidique.

Valeurs critiques de sensibilité

La sensibilité *in vitro* des bactéries varie en fonction de la localisation géographique et dans le temps. La situation locale doit toujours être prise en compte lors de la sélection d'un traitement antibiotique.

Les valeurs critiques de sensibilité pour triméthoprimé/sulfaméthoxazole ont été approuvées par le Comité européen des antibiogrammes (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Excepté lorsque indiqué, les valeurs critiques de sensibilité ont été obtenues du site web de EUCAST (<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICmiscellaneous.html>).

Pour les micro-organismes pour lesquels EUCAST ne fournit pas de valeurs critiques, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) proviennent du CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute* – anciennement appelé *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]), janvier 2007, Lignes directrices pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques; seizième supplément d'information, M100-S17.

Les valeurs critiques de sensibilité pour triméthoprimé/sulfaméthoxazole sont indiquées dans le tableau suivant :

Micro-Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (mcg/mL)		
	S	I	R
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 0,5/9,5	1/19	> 1/19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1/19	2/38	> 2/38
Enterobacteriacées	≤ 2/38	4/76	> 4/76
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> et autres non-enterobacteriacées	≤ 2/38*	-	≥ 4/76*
<i>S. maltophilia</i>	≤ 4/76	-	> 4/76
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2/38	4/76	> 4/76
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2/38	4/76	> 4/76

S = sensible, I = intermédiaire, R = résistant.

* Valeurs CLSI en l'absence de valeur EUCAST.

Sensible

La catégorie « sensible » implique qu'une infection induite par la souche peut être traitée de manière appropriée par l'antibiotique à la posologie recommandée pour ce type d'infection et de germes infectants, sauf en cas de contre-indication.

Intermédiaire

La catégorie « intermédiaire » comprend des souches avec des CMI de l'antibiotique se rapprochant des taux sanguins et tissulaires habituellement atteints mais dont le taux de réponse peut être inférieur à celui des souches sensibles. La catégorie « intermédiaire » implique un effet clinique dans des endroits du corps où les médicaments se concentrent physiologiquement (exemple : quinolones et bêta-lactamines dans les urines) ou lorsque une dose élevée d'un antibiotique (exemple bêta-lactamines) peut être utilisée. La catégorie « intermédiaire » inclut également une zone tampon qui devrait éviter que de petits facteurs techniques incontrôlés occasionnent des divergences importantes au niveau de l'interprétation, en particulier pour les antibiotiques ayant un index thérapeutique étroit.

Résistant

Les souches résistantes ne sont pas inhibées aux concentrations systémiques de l'antibiotique habituellement atteintes aux posologies habituelles et/ou tombent dans la plage où il faut s'attendre à des mécanismes de résistance microbienne spécifiques (exemple : bêta-lactamases) et pour lesquelles les études thérapeutiques ont montré que l'efficacité clinique n'était pas fiable.

Effets pharmacodynamiques

La prévalence de la résistance peut, pour certaines souches, varier en fonction de la localisation géographique et dans le temps. Des informations locales sur la résistance sont souhaitables, particulièrement lorsqu'il s'agit de traiter des infections graves. Ces données n'apportent cependant qu'une information grossière sur la probabilité qu'un micro-organisme soit sensible ou non au

triméthoprime et au sulfaméthoxazole. Le tableau ci-dessous montre la sensibilité de différentes bactéries au triméthoprime/sulfaméthoxazole :

Espèces habituellement sensibles :
Micro-organismes à Gram+ aérobies : <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Micro-organismes à Gram- aérobies : <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Yersinia</i> spp.
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème :
Micro-organismes à Gram+ aérobies : <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Micro-organismes à Gram- aérobies : <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i>
Espèces intrinsèquement résistantes :
Micro-organismes à Gram- aérobies : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i>

Des tests de sensibilité satisfaisants ne peuvent être effectués qu'en milieu libre de substances inhibitrices telles que la thymidine et la thymine.

Dans un certain nombre de cas cliniques décrits dans la littérature, le co-trimoxazole a montré une efficacité contre des infections dues au *Nocardia* spp. et *Toxoplasma* spp. (dans le traitement et la prophylaxie).

Le co-trimoxazole est également efficace contre *Pneumocystis jirovecii*

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les taux plasmatiques maximaux du triméthoprime et du sulfaméthoxazole sont plus élevés et sont atteints plus rapidement après une heure de perfusion d'EUSAPRIM qu'après administration orale d'une dose équivalente d'une présentation orale d'EUSAPRIM.

Les concentrations plasmatiques, la demi-vie d'élimination et les taux d'excrétion rénale ne présentent pas de différences significatives après administration par voie orale ou intraveineuse.

Distribution :

- Le triméthoprime est une base faible dont le pKa est de 7,4. Il est lipophile. Habituellement, les taux tissulaires du triméthoprime sont plus élevés que les taux plasmatiques correspondants; les poumons et les reins présentent des concentrations particulièrement élevées. Les taux de triméthoprime dans la bile, le liquide et le tissu prostatiques, la salive, les expectorations et les sécrétions vaginales dépassent les taux plasmatiques. Les concentrations dans l'humeur aqueuse, le lait maternel, le liquide céphalo-rachidien, les liquides de l'oreille moyenne, le liquide synovial et interstitiel sont suffisantes pour exercer une activité antibactérienne. Le triméthoprime passe dans le liquide amniotique et les tissus fœtaux, y atteignant des concentrations à peu près égales à celles du sérum maternel.
- Le sulfaméthoxazole est un acide faible présentant un pKa de 6,0. Environ 66 % du sulfaméthoxazole plasmatique est lié aux protéines. La concentration de sulfaméthoxazole actif dans le liquide amniotique, l'humeur aqueuse, la bile, le liquide céphalo-rachidien, le liquide de l'oreille moyenne, les expectorations, les liquides synovial et interstitiel est de l'ordre de 20 à 50 % de la concentration plasmatique.
- Les deux composants traversent la barrière placentaire et sont présents dans le lait maternel en faible concentration.

Les taux de sulfaméthoxazole et de triméthoprime dans le plasma ou le sérum peuvent être déterminés par chromatographie liquide à haute performance (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC).

Biotransformation

Entre 15 et 30 % de la dose de sulfaméthoxazole est excrétée par l'urine sous forme active. La molécule est plus intensivement métabolisée que le triméthoprime, via acétylation, oxydation et glucuronidation. Au terme d'une période de 72 heures, on retrouve environ 85 % de la dose dans l'urine sous sa forme inchangée et sous la forme de son métabolite principal (N4 acétylé). Le triméthoprime n'induit pas son propre métabolisme, et par conséquent, il n'est pas nécessaire d'en modifier la dose pour cette raison lors d'un traitement de longue durée.

Élimination

Chez les humains, la demi-vie du produit est comprise entre 8,6 et 17 heures lorsque la fonction rénale est normale. Elle est augmentée d'un facteur de 1,5 à 3,0 lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/minute. Il ne semble pas y avoir de différence significative chez le sujet âgé par rapport aux patients plus jeunes.

Le triméthoprime est principalement excrété par les reins; environ 50 % de la dose sont excrétés dans les urines de 24 heures sous forme inchangée. Plusieurs métabolites ont été identifiés dans l'urine. Les concentrations urinaires de triméthoprime sont très variables.

Chez les humains, la demi-vie est d'environ 9 à 11 heures lorsque la fonction rénale est normale. Il n'y a pas de modification de la demi-vie du sulfaméthoxazole actif lorsque la fonction rénale est réduite, mais la demi-vie du principal métabolite acétylé est allongée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 25 ml/minute.

Le sulfaméthoxazole est principalement excrété par les reins ; entre 15 et 30 % de la dose retrouvée dans l'urine le sont sous sa forme active. Chez les patients âgés, la clairance rénale du sulfaméthoxazole est réduite.

Des troubles rénaux ou hépatiques sévères peuvent influencer le métabolisme et l'excrétion.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination du triméthoprim est augmentée d'un facteur de 1,5 à 3,0 lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/minute. Lorsque la clairance de la créatinine tombe sous 30 ml/min, la posologie de Eusaprim doit être diminuée (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Étant donné l'importance de la clairance rénale dans le processus d'élimination du triméthoprim et sachant que la clairance de la créatinine diminue physiologiquement avec l'âge, on peut s'attendre à une diminution de la clairance rénale et de la clairance corporelle totale du triméthoprim avec l'âge. L'âge devrait avoir moins d'impact sur la pharmacocinétique du sulfaméthoxazole, étant donné que la clairance rénale du sulfaméthoxazole ne représente que 15 à 30 % de sa clairance totale.

Population pédiatrique

Dans la population pédiatrique ayant une fonction rénale normale, les paramètres pharmacocinétiques des deux composants (TMP et SMZ) d'EUSAPRIM dépendent de l'âge. L'élimination de TMP-SMZ est réduite chez les nouveau-nés pendant les deux premiers mois de vie ; ensuite le TMP et le SMZ présentent une élimination plus importante, avec une clairance plus élevée et une demi-vie d'élimination plus courte. Les différences sont plus marquées chez les bébés (âgés de plus de 1,7 mois à 24 mois) et diminuent avec l'âge, comme on l'observe chez les jeunes enfants (âgés de 1 an à 3,6 ans), les enfants (âgés de 7,5 ans à moins de 10 ans) et les adultes (voir rubrique 4.2)

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie sur la reproduction: Dans des études de toxicologie effectuées sur la reproduction du rat, l'administration du triméthoprim et du sulfaméthoxazole (rapport 1:4) a provoqué des fentes palatines et autres anomalies fœtales à des doses qui étaient plus de 20 fois supérieures à la dose thérapeutique utilisée chez l'être humain, se basant sur des estimations en mg/kg. Ces effets, dus au triméthoprim, peuvent être évités en administrant du folate alimentaire.

L'administration concomitante du triméthoprim et du sulfaméthoxazole chez le lapin à des doses 7,8 fois (basées sur des estimations en mg/kg) supérieures à la dose thérapeutique utilisée chez l'être humain, n'a pas provoqué d'anomalies fœtales. Néanmoins, chez le lapin, des avortements ont été observés lors de l'administration de doses de triméthoprim 4,9 fois (basées sur des estimations en mg/kg) supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'être humain.

Le traitement par cotrimoxazole est responsable d'une altération significative de la spermatogenèse chez le rat (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylèneglycol - hydroxyde de sodium - trométamol - métabisulfite de sodium (E223) - éthanol - eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

- EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion ne peut être mélangé avec des solutions contenant de l'hydrogénocarbonate de sodium (bicarbonate de sodium).
- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 10 et 50 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlande

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

BE : BE096932

LU : 2008019654 – numéros nationaux : 0043039 (1x10 ampoules), 0043042 (1x50 ampoules)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : octobre 1975

B. Date de renouvellement de l'autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 07/2025.

B. Date d'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 08/2025.