

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg comprimés
EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspension buvable
Co-trimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

La suspension buvable contient 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazole par 5 ml.

Excipients à effet notable :

Suspension buvable :

EUSAPRIM suspension buvable contient aussi 3,25 g de sorbitol (E420), 5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 5 mg benzoate de sodium et moins de 100 mg d'éthanol par 5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Comprimés
- Suspension buvable

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EUSAPRIM 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 est indiqué dès l'âge de 6 semaines pour le traitement des infections dues à des germes sensibles :

Infections des voies respiratoires :

Traitement et prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (voir rubrique 4.2).

Infections des voies urinaires :

Traitement des infections urinaires aiguës non compliquées. Il est recommandé de traiter les infections urinaires non compliquées avec un seul antibactérien efficace plutôt qu'avec une association.

Infections gastro-intestinales :

Les cliniciens doivent savoir que le traitement de première ligne de tous les patients atteints de diarrhée consiste à maintenir une hydratation adéquate.

Traitement de la diarrhée du voyageur lorsque le germe s'est révélé sensible *in vitro*.

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*.

L'administration parentérale d'EUSAPRIM est indiquée lorsque l'administration orale est impossible (voir Résumé des Caractéristiques du Produit d'EUSAPRIM solution à diluer pour perfusion). 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 AIGUËS :

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

Le traitement sera réévalué lorsqu'aucune amélioration clinique ne survient après 7 jours de traitement.

Un traitement de courte durée, de 1 à 3 jours, s'est avéré efficace en tant qu'alternative à la dose standard en cas d'infection aiguë et non compliquée des voies urinaires inférieures.

PATIENTS DONT LA FONCTION RÉNALE EST NORMALE :

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

	comprimés Forte
dose standard	2 x 1 comprimé/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 section 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 prises. En cas d'infection sévère, on peut administrer une dose 1,5 fois plus élevée.

Les schémas thérapeutiques pour les enfants dépendent de l'âge de l'enfant et sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Âge	suspension buvable	comprimés Forte
6 semaines - 6 mois	2 x 1 mesure de 2,5 ml (= 2 x 2,5 ml)/jour	—
6 mois - 6 ans	2 x 1 mesure de 5 ml (= 2 x 5 ml)/jour	—
6 ans - 12 ans	2 x 2 mesures de 5 ml (= 2 x 10 ml)/jour	2 x 1/2 comp./jour

- *Enfants âgés de moins de 6 semaines :*

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

- 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.)	comprimés Forte
> 30	2 x 1 comprimé/jour
15 - 30	1 x 1 comprimé/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.

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.

Lorsque la posologie est exprimée en « comprimés », il s'agit des comprimés adultes, à savoir triméthoprime BP 80 mg et sulfaméthoxazole BP 400 mg. Si d'autres formulations doivent être utilisées, un ajustement approprié doit être effectué.

PNEUMONIE À PNEUMOCYSTIS JIROVECI:

Traitement - Enfants âgés de 6 semaines à 12 ans, adolescents de plus de 12 ans et adultes (> 18 ans) :

15 à 20 mg de triméthoprime et 75 à 100 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, en une ou deux prises, pendant 2 semaines.

Le but est d'obtenir des concentrations sanguines maximales ou des taux sériques de triméthoprime supérieurs ou égaux à 5 mcg/ml (vérifié chez des patients ayant reçu des perfusions d'Eusaprim durant 1 heure par voie intraveineuse) (voir rubrique 4.8).

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

Les schémas posologiques suivants peuvent être utilisés :

- 160 mg de triméthoprime/800 mg de sulfaméthoxazole par jour, 7 jours par semaine.
- 160 mg de triméthoprime/800 mg de sulfaméthoxazole trois fois par semaine, un jour sur deux.
- 320 mg de triméthoprime/1600 mg de sulfaméthoxazole par jour en deux prises, trois fois par semaine, un jour sur deux.

Prévention - Enfants âgés de 6 semaines à 12 ans :

Le schéma posologique pour les enfants correspond à environ 6 mg de triméthoprime plus 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, à répartir en deux prises. Les schémas thérapeutiques pour les enfants en fonction de l'âge et du poids de l'enfant pouvant être utilisés pendant la période à risque sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Âge	suspension buvable
6 ans - 12 ans	10 ml deux fois par jour, sept jours par semaine
6 ans - 12 ans	10 ml deux fois par jour, trois jours par semaine, un jour sur deux
6 ans - 12 ans	10 ml deux fois par jour, trois jours consécutifs par semaine
6 ans - 12 ans	20 ml une fois par jour, trois jours consécutifs par semaine
6 mois - 6 ans	5 ml deux fois par jour, sept jours par semaine
6 mois - 6 ans	5 ml deux fois par jour, trois jours par semaine, un jour sur deux
6 mois - 6 ans	5 ml deux fois par jour, trois jours consécutifs par semaine

6 mois - 6 ans	10 ml une fois par jour, trois jours consécutifs par semaine
6 semaines - 6 mois	2,5 ml deux fois par jour, sept jours par semaine
6 semaines - 6 mois	2,5 ml deux fois par jour, trois jours par semaine, un jour sur deux
6 semaines - 6 mois	2,5 ml deux fois par jour, trois jours consécutifs par semaine
6 semaines - 6 mois	5 ml une fois par jour, trois jours consécutifs par semaine

Cette posologie est proche de 150 mg de triméthoprime/m²/jour et 750 mg de sulfaméthoxazole/m²/jour ; elle doit être administrée en prises égales, deux fois par jour. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 320 mg de triméthoprime et 1600 mg de sulfaméthoxazole.

Mode d'administration

Orale

Il est préférable de prendre les comprimés d'Eusaprim après un repas afin de réduire les possibles problèmes gastro-intestinaux.

4.3 Contre-indications

- Eusaprim ne doit pas être donné aux patients avec antécédents d'hypersensibilité aux substances actives, aux sulfamidés, au triméthoprime, au triméthoprime + sulfaméthoxazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; Ne pas administrer EUSAPRIM 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 thrombocytopenie immune induite par le triméthoprime 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 signalées avec la prise d'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 d'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, hypertriglycémie, 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-triméthoprim. 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-triméthoprim.

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.

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

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.

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 folique 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 aiguë. 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.

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.

Patients présentant des affections hématologiques graves

Excepté sous surveillance étroite, le co-trimoxazole ne devrait pas être administrée 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.

Sorbitol

EUSAPRIM suspension buvable contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Parahydroxybenzoate de méthyle

EUSAPRIM suspension buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (un « paraben ») : peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Éthanol

Ce médicament contient 2.16 mg d'alcool (éthanol) par ml équivalent à 1.25%/dose. La quantité en ml de ce médicament équivaut à moins de 0.00008 ml de bière ou 0.0002 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Sel de benzoate

Ce médicament contient 5 mg de sel de benzoate par 5 ml, équivalent à 1 mg par ml.

Sodium

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

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 thrombocytopénie, 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 mégaloblastique.

- **Zidovudine** : Dans certaines situations, un traitement concomitant avec la **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 de la coagulation.
 - **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, il y a une diminution de la demi-vie 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 la fraction libre des taux plasmatiques 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 hématologiques réguliers 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 l'angiotensine, 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.
- **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 triméthoprim/sulfaméthoxazole peut augmenter le risque de myélosuppression. Il existe des rapports cliniques contradictoires sur des interactions entre l'azathioprine et le triméthoprim-sulfaméthoxazole, entraînant d'anomalies hématologiques sévères.
- **Répaglinide** : Le co-trimoxazole peut accroître et /ou prolonger l'effet hypoglycémique du répaglinide.
La co-administration de triméthoprim (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 triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim 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).
- **Interactions avec les examens paracliniques** :
Le triméthoprim 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 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 triméthoprim peut interférer avec le dosage plasmatique du méthotrexate quand la dihydrofolate réductase de *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 triméthoprim et le sulfaméthoxazole passent la barrière placentaire et leur sécurité durant la grossesse n'a pas été établie.

Le triméthoprim 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 triméthoprim 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-triméthoprim 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 triméthoprim 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 Monilia
	Très rare	Colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie mégaloblastique, anémie aplasique, anémie

		hémolytique, méthémoglobinémie, éosinophilie, purpura, hémolyse chez certains patients sensibles présentant un déficit en G-6-PD
Affections du système immunitaire	Très rare	maladie sérique, réactions anaphylactiques, 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, anorexie
Affections psychiatriques	Très rare	dépression, hallucinations
	Fréquence indéterminée	Trouble psychotique
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées
	Très rare	méningite aseptique*, convulsions, neuropathie périphérique, ataxie, étourdissement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Vertiges, acouphènes
Affections oculaires	Très rare	uvéite
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 hépatobiliaires*	Très rare	ictère cholestatique, nécrose hépatique ¹ . augmentation des transaminases et des taux sanguins de bilirubine
Affections vasculaires	Très rare	Périartérite noueuse
	Indéterminée	choc circulatoire*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	Fréquent	éruptions cutanées
	Très rare	Réaction de photosensibilité, œdème de Quincke dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse fixe, érythème multiforme, des réactions cutanées graves (SCAR), comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)* et 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 à l'arrêt du médicament, mais a réapparu dans certains cas lors de réexpositions, au co-trimoxazole ou 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).

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 fatales.

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 co-trimoxazole 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.

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

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.

En l'absence de vomissements, il est souhaitable de les provoquer. Il peut être utile de procéder à un lavage gastrique quoique la résorption au niveau du tractus gastro-intestinal soit très rapide et complète après environ 2 heures. Ceci n'est peut-être pas le cas lors d'un surdosage grave.

Suivant l'état de la fonction rénale, l'administration de liquides est recommandée si la production d'urines est faible.

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.

Le triméthoprime ainsi que le sulfaméthoxazole sont dialysables par hémodialyse. Une dialyse péritonéale n'est pas efficace.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE** sulfamidés antibactériens, 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 triméthoprine/sulfaméthoxazole qu'avec le triméthoprine et le sulfaméthoxazole seuls.

La résistance bactérienne au triméthoprine/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 triméthoprine :
 - inducteurs de mutations 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 triméthoprine/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 suivantes 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 de sensibilité, 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 triméthoprine/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 lorsqu'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 triméthoprim et au sulfaméthoxazole.

Le tableau ci-dessous montre la sensibilité de différentes bactéries au triméthoprim/sulfaméthoxazole :

Espèces habituellement sensibles :
<i>Micro-organismes à Gram+ aérobies :</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Micro-organismes à Gram- aérobies :</i> <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 :
<i>Micro-organismes à Gram+ aérobies :</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Micro-organismes à Gram- aérobies :</i> <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 spp.</i> <i>Serratia marcescens</i>
Espèces intrinsèquement résistantes :
Micro-organismes à Gram- aérobies : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shigella spp.</i> <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 dans 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

Absorption:

Après administration orale, le triméthoprime ainsi que le sulfaméthoxazole sont très rapidement et presque complètement résorbés. La présence d'aliments ne semble pas retarder la résorption. Les concentrations plasmatiques maximales se produisent entre une et quatre heures après l'ingestion et le niveau atteint dépend de la dose. Des taux efficaces persistent dans le sang jusqu'à 24 heures après l'administration d'une dose thérapeutique. Chez l'adulte, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après administration du produit pendant 2 à 3 jours. Aucun des deux produits n'a d'effet appréciable sur les concentrations sanguines de l'autre.

Distribution :

- Le triméthoprime est une base faible dont le pKa est de 7,4. Il est lipophile. Habituellement, les taux tissulaires de triméthoprime sont plus élevés que les taux plasmatiques correspondants ; les poumons et les reins présentant des concentrations particulièrement élevées. Les taux de triméthoprime dépassent les taux plasmatiques dans la bile, le liquide et le tissu prostatique, la salive, les expectorations et les sécrétions vaginales. Les concentrations dans l'humeur aqueuse, le lait maternel, le liquide céphalorachidien, le liquide 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 céphalorachidien, le liquide de l'oreille moyenne, les expectorations, le liquide 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 triméthoprim, via acétylation, oxydation et glucuronidation. Au terme d'une période de 72 heures, on retrouve environ 86 % de la dose dans l'urine sous sa forme inchangée et sous la forme de son métabolite principal (N4 acétylé).

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 triméthoprim 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 triméthoprim 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 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 d' 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 des 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 phénomènes sont typiquement observés avec les antagonistes foliques. 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

EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg comprimés :

Povidone - carboxyméthylamidon sodique (type A) - stéarate de magnésium - docusate sodique.

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspension buvable :

Sorbitol - glycérol - cellulose dispersible - polysorbate 80 - carmellose sodique - parahydroxybenzoate de méthyle - benzoate de sodium - saccharine sodique - arôme de banane - éthanol - arôme de vanille - eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg comprimés : 5 ans.

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspension buvable : 3 ans. Après ouverture, la suspension buvable se conserve un mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- de 250, 500 et 1000 comprimés (unit-dose) pour usage hospitalier.

EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg comprimés :

- emballages de 10 et 30 comprimés.
- emballages de 200 comprimés (unit-dose) pour usage hospitalier.

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspension buvable :

- flacon de 100 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Eusaprim suspension buvable peut être dilué avec le sirop de la British Pharmacopoeia (Syrup BP). Ces dilutions restent stables pendant au moins un mois bien qu'une sédimentation puisse apparaître. Agiter vigoureusement avant utilisation.

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

EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg comprimés : BE : BE109295

LU : 2008019652 - numéros nationaux : 0043056 (1x10 comprimés), 0043073 (1x30 comprimés) ;
0043087 (1x200 comprimés)

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspension buvable : BE : BE058256

LU : 2008019653 - numéro national : 0043025

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

A. Date de première autorisation :

EUSAPRIM Forte 160 mg/800 mg comprimés : Novembre 1977

EUSAPRIM 40 mg/200 mg/5 ml suspension buvable : Septembre 1971

B. Date de renouvellement des autorisations :

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.