ANSM - Mis à jour le : 21/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BACTRIM FORTE, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfaméthoxazole ..... 800,0 mg
Triméthoprime ..... 160,0 mg

Pour un comprimé sécable

Excipients à effets notoires : moins de 1 mmol de sodium par comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

Tout particulièrement

- Traitement curatif :
  - Des infections à *Pneumocystis jirovecii*;
  - Des infections uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites.
- Prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii*, chez l'immunodéprimé, et notamment :

- Chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose. Dans ces cas, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale semble également diminuée au cours d'études menées chez les patients qui reçoivent l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et le tolèrent pendant de longues périodes ;

- En cas de greffe de mœlle osseuse ou de transplantation d'organe.

D'autre part

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

Traitement :

- Des infections urinaires hautes et basses de la femme ; notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans ; (voir rubrique 4.4);

- Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique (voir rubrique 4.4);

- De certaines infections broncho-pulmonaires ;

- Des infections digestives, et de la fièvre typhoïde.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujet adulte normo-rénal

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

Cas particuliers :

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

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

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

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

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

Sujet adulte insuffisant rénal

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

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

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

Patients dialysés :

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

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE :

- Chez les prématurés et les nourrissons de moins de 6 semaines en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques,
- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants (en particulier, hypersensibilité aux sulfamides),
- En cas de déficit en G6PD, y compris chez l'enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse,
- En cas d'association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5),
- En cas d'atteinte sévère du parenchyme hépatique,
- En cas d'insuffisance rénale sévère caractérisée par une clairance de la créatinine 15mL/min, en dehors de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Ce médicament NE DOIT GENERALEMENT PAS ETRE UTILISE :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité

Le bénéfice d'un traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, en particulier pour des infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations relatives au profil de risque de cet antibiotique et aux données épidémiologiques.

En effet la gravité éventuelle des accidents doit faire pondérer le bénéfice thérapeutique attendu par le risque encouru. Des cas de décès liés à certains effets indésirables graves ont été rapportés avec Bactrim, en particulier des atteintes hématologiques (aplasie médullaire, agranulocytose, thrombopénie), des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et des atteintes hépatiques potentiellement fatales.

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

Mises en garde spéciales

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

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

Les accidents hématologiques sont plus fréquents :

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

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

Un contrôle hématologique périodique est nécessaire en cas de :

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

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

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

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

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.

Effets rénaux

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

Populations particulières

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

Précautions d'emploi

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

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

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

Pendant le traitement, assurer un apport hydrique suffisant (au moins 2 litres par jour) afin de prévenir d'éventuelles cristalluries. Des calculs rénaux composés de métabolites de sulfaméthoxazole (100 % ou partiels) ont été observés (voir section 4.8).

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

Interférences biologiques (examens paracliniques)

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

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

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

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

Interactions propres au triméthoprime

+ Médicaments hyperkaliémiants

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

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

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

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Méthotrexate

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

Association déconseillée (voir rubrique 4.4)

+ Répaglinide

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

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

+ Metformine

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

+ Paclitaxel

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

+ Pyriméthamine

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

Associations à prendre en compte

+ Autres hyperkaliémiants

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Ciclosporine

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

Interactions propres au sulfaméthoxazole

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

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

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

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

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

Association à prendre en compte

+ Autres médicaments méthémoglobinisants

Risque d'addition des effets méthémoglobinisants.

Interactions communes au sulfamethoxazole et triméthoprime

Association déconseillée

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

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

Association à prendre en compte

+ Sulfamides hypoglycémiants

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime au cours du premier trimestre de grossesse n'est pas recommandée.

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

Des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque d'avortement spontané et de malformations congénitales, en particulier des anomalies de fermeture du tube neural et des fentes orales, chez les enfants de mère traitée par le triméthoprime pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme d'action incriminé serait celui d'une interférence avec les folates. Néanmoins, si l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est utilisée en début de grossesse ou chez les femmes envisageant une grossesse, une supplémentation en acide folique de 5 mg/jour doit être proposée pendant la durée du traitement sans évaluation à ce jour de son efficacité dans la prévention des anomalies évoquées.

Aux 2ème et 3ème trimestres, l'utilisation peut être envisagée si besoin. Néanmoins, durant le dernier trimestre de grossesse, Bactrim doit être évité autant que possible en raison du risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nouveau-né.

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

Allaitement

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

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

De façon générale, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par Bactrim.

Fertilité

Sans objet

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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

Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

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

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, Granulocytopénie,Thrombocytopé Anémie (mégaloblastique, hémolytique/ auto-immune, aplasique)
Affections cardiaques			
Affections de l'oreille et du labyrinthe			

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires			
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements	Diarrhée, Colite pseudomembraneuse	Glossite, Stomatite
Affections hépatobiliaires	Transaminases élevées	Bilirubine élevée, Hépatite	Cholestase
Affections du système immunitaire			
Infections et infestations		Infections fongiques, comme les candidoses	
Investigations			
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Affections du système nerveux		Convulsions	Neuropathies (y compris neuropat périphérique et paresthésie)
Affections psychiatriques			Hallucinations
Affections rénales et des voies urinaires	Augmentation du taux d'azote uréique sanguin, augmentation de la créatinine sérique	Altération de la fonction rénale	Cristallurie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème pigmenté fixe, dermatite exfoliative, Rash, Rash maculopapuleux, Rash morbilliforme, Erythème, Prurit	Urticaire	
Affections vasculaires			

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

Description de certains effets indésirables :

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

Affections vasculaires

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.

Troubles généraux

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées :

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

Affections respiratoires

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

Manifestations cutanées

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

Comme d'autres médicaments contenant des sulfamides, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime a été associée à des manifestations cutanées de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème

pigmenté fixe, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome de DRESS) (voir rubrique 4.4) et purpura vasculaire.

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

Troubles digestifs

Epigastralgies.

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

Troubles hépatiques

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

Manifestations hématologiques

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

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

Manifestations neurologiques

De rares cas de tremblements ont été signalés.

Troubles métaboliques

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

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

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

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

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

Troubles urinaires

Des cas de lithiase urinaire formés par l'agrégation de métabolites de sulfamethoxazole (100 % ou partiels) ont été décrits. Les données suggèrent une interaction avec le médicament lui-même et d'autres facteurs de risque de lithiase urinaire.

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

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

Les différences de fréquence concernent les classes de systèmes d'organes suivants :

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

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

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

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

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

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Corynébactéries	
Entérocoques	
Listeria	
Staphylococcus aureus	
Staphylococcus à coagulase négative	5 – 40 %
Streptococcus	5 – 20 %
Streptococcus pneumoniae	10 – 50 %
Aérobies à Gram négatif	
Citrobacter freundii	10 – 40 %
Enterobacter	10 – 40 %
Escherichia coli	5 – 30 %
Haemophilus	5 – 15 %

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Autres	
Mycobacterium (sauf tuberculosis, avium, intracellulare)	
Borrelia	
Isospora belli	
Pneumocystis carinii	
Spirochètes	
Toxoplasma	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Mycobacterium avium intracellulare	
Mycobacterium tuberculosis	
Pseudomonas	
Klebsiella	10 – 40 %
Morganella	10 – 20 %
Pasteurella	
Proteus	20 – 40 %
Salmonella	
Shigella	
Anaérobies	
Peptostreptococcus	
Autres	
Mycobacterium (sauf tuberculosis, avium, intracellulare)	
Borrelia	
Isospora belli	
Pneumocystis carinii	
Spirochètes	
Toxoplasma	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Mycobacterium avium intracellulare	
Mycobacterium tuberculosis	
Pseudomonas	

L'association sulfamides-triméthoprime présente un effet fortement synergique vis à vis de la plupart des bactéries, y compris les souches résistantes à l'un des deux produits. Ceci explique l'activité de l'association sur les *Nocardia* et les *Stenotrophomonas* mais aussi sur *Escherichia*

coli ayant une résistance acquise aux sulfamides (résistance même de haut niveau).

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

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

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

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

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont hémodialysables.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

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

Enfants (jusqu'à l'âge de 12 ans)

La pharmacocinétique des deux composants de Bactrim, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, dans la population pédiatrique avec une fonction rénale normale, est âge-dépendante. L'élimination de Bactrim est réduite chez les nouveau-nés au cours des deux premiers mois de la vie, celle-ci est augmentée par la suite, à la fois pour le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, avec une élimination plus élevée, donc une demi-vie d'élimination plus courte. Les différences sont plus importantes chez les nourrissons (> 1,7 mois jusqu'à 24 mois) et diminuent avec l'âge, en comparaison aux jeunes enfants (de 1 an à 3,6 ans), aux enfants (7,5 ans et 10 ans) et aux adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EUMEDICA PHARMACEUTICALS GMBH
BASLER STRAßE 126
79540 LÖRRACH
ALLEMAGNE

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

- 34009 3219704 0 : 10 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 554435-4 4 : 50 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 5533675 4 : 100 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.