

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfaméthoxazole .....	40 mg
Triméthoprim.....	8 mg

Pour 1 ml de suspension buvable.

Une cuillère?mesure de 5 mL de BACTRIM suspension buvable contient 200 mg de sulfaméthoxazole et 40 mg de triméthoprim.

Excipients à effet notoire :

- Sorbitol (E420) 630 mg/mL
- Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) 0,5 mg/mL
- Parahydroxybenzoate de propyle (E216) 0,1 mg/mL
- Propylène glycol (E1520) 4,8 mg/mL
- Ethanol 1,8 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

BACTRIM suspension buvable est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons dès l'âge de 6 semaines dans les indications suivantes (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1) :

- Infections des voies urinaires supérieures,
- Infections des voies urinaires inférieures avec complications,
- Prostatite,

- Infections graves des voies urinaires,
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique,
- Dysenterie bacillaire,
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde,
- Traitement des infections causées par *Pneumocystis jirovecii* ;
- Prophylaxie des infections causées par *Pneumocystis jirovecii*, en particulier chez les patients immunodéprimés.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### Adultes et adolescents de plus de 12 ans ayant des difficultés à avaler des comprimés :

BACTRIM suspension buvable est recommandé chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans uniquement en cas de difficultés à avaler des comprimés.

Enfants : la posologie pour les enfants est équivalente à une dose d'environ 6 mg de triméthoprimine et 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour. La posologie en fonction du poids corporel peut être utilisée si le médecin prescripteur estime qu'elle est plus précise.

Il convient de suivre les recommandations thérapeutiques locales.

Posologies recommandées :

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 20 mL (4 cuillères) de BACTRIM suspension buvable toutes les 12 heures (c.-à-.d. matin et soir).

Enfants de 6 à 12 ans : 10 mL (2 cuillères) de BACTRIM suspension buvable toutes les 12 heures (c.à.d. matin et soir).

Enfants de 6 mois à 5 ans : 5 mL (1 cuillère) de BACTRIM suspension buvable toutes les 12 heures (c.à.d. matin et soir).

Enfants de 6 semaines à 5 mois : 2,5 mL (une demi-cuillère) de BACTRIM suspension buvable toutes les 12 heures (c.-à-.d. matin et soir).

En cas d'infections fulminantes, la dose peut être augmentée de 50 % dans tous les groupes d'âges.

Cas particuliers :

Prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans : 10 à 20 mL (2 à 4 cuillères) de BACTRIM suspension buvable entre trois et sept fois par semaine (une fois par jour).

Enfants : la dose recommandée est de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour de triméthoprimine associés à 750 mg/m<sup>2</sup>/jour de sulfaméthoxazole administré oralement en doses fractionnées également, deux fois par jour, trois jours consécutifs par semaine. Une administration plus fréquente, jusqu'à sept jours par semaine (quotidiennement), peut être envisagée si nécessaire. Cela correspond à environ 5 mg/kg/jour de triméthoprimine et 25 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole. La dose

quotidienne totale ne doit pas dépasser 320 mg de triméthoprime et 1600 mg de sulfaméthoxazole.

Traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* :

Adultes, adolescents de plus de 12 ans, enfants : 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, répartis en au moins deux prises.

Altération de la fonction rénale : en cas d'altération de la fonction rénale, les doses doivent être administrées en fonction du schéma suivant :

<b>Clairance de la créatinine</b> <b>Valeur normale</b> <b>60-120 mL/min</b>	<b>Créatinine sérique</b> <b>Valeur normale 45-115 micromol/l</b>	<b>Posologie en cas d'altération de la fonction rénale</b>
> 30 mL/min	< 320 micromol/L	Posologie comme pour les patients ayant une fonction rénale normale.
30-15 mL/min	320-405 micromol/L	20 mL de suspension buvable toutes les 12 heures (matin et soir) pendant 3 jours, puis 20 mL de suspension buvable toutes les 24 heures tant que les analyses de contrôle le permettent.
< 15 mL/min	> 405 micromol/L	Le produit ne peut être administré qu'aux patients qui effectuent des dialyses régulières. 20 mL de suspension buvable toutes les 24 heures tant que les analyses de contrôle le permettent.

Chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la concentration plasmatique totale de sulfaméthoxazole doit être mesurée tous les trois jours pendant le traitement, 12 heures après la dernière dose. Si la concentration plasmatique totale dépasse 600 micromol/L, le traitement par BACTRIM doit être interrompu. Si la concentration totale est inférieure à 500 micromol/L (p. ex. chez les patients sous hémodialyse), le traitement peut être poursuivi et des analyses de contrôle peuvent être effectuées tous les trois jours.

La dialyse péritonéale entraînant une clairance minimale de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime administrée, son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

### **Durée du traitement**

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient soit asymptomatique pendant 2 jours et le traitement ne doit normalement pas dépasser 7 jours. En l'absence d'amélioration clinique manifeste après 7 jours de traitement, le patient doit être réévalué.

Exacerbations d'une bronchite chronique : les patients qui ne répondent pas de manière satisfaisante à un traitement de 5 à 7 jours par BACTRIM doivent être réévalués, et un autre traitement médical doit être envisagé.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Une cuillère?mesure est fournie avec cette suspension buvable. Utiliser uniquement la cuillère? mesure incluse dans l'emballage extérieur. La cuillère?mesure est graduée à 1,25 mL, 2,5 mL et 5 mL.

Agiter le flacon avant chaque utilisation.

Voir rubrique 6.6

### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au sulfaméthoxazole et au triméthoprime ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Atteinte hépatique sévère, dyscrasie sanguine (hématopoïèse mégaloïblastique).

Ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 semaines (voir rubrique 4.6, Grossesse et allaitement).

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, notamment chez l'enfant allaité, en raison du risque de déclenchement d'une hémolyse.

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 mL/min (voir rubrique 4.2), sauf si le patient effectue des hémodialyses régulières.

BACTRIM ne doit pas être utilisé en association avec le dofétilide (voir 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

La prudence est de mise en cas d'insuffisance rénale, de déficit suspecté ou avéré en acide folique, de déshydratation, de malnutrition ou chez les patients d'un âge avancé, ainsi qu'en cas d'allergie sévère et d'asthme bronchique.

La durée du traitement doit être aussi courte que possible afin de minimiser le risque d'effets indésirables. Le traitement doit être arrêté si une éruption cutanée survient.

Des réactions indésirables cutanées sévères de type érythème polymorphe majeur [syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), nécrolyse épidermique toxique (NET, syndrome de Lyell) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)] ont été rapportées en association avec l'utilisation de sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Les patients doivent être informés de l'éventualité de signes et symptômes de réactions cutanées et surveillés étroitement pour déceler leur survenue. Le risque de survenue d'un SJS, d'un DRESS, d'une NET et d'une PEAG est maximal au cours des premières semaines de traitement. Si des symptômes ou des signes de SJS, DRESS, NET ou PEAG (p. ex. éruption cutanée évolutive, souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses) surviennent, le traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime doit être arrêté.

Les meilleurs résultats obtenus dans la prévention de la progression d'un SJS, d'un DRESS, d'une NET ou d'une PEAG sont dus à un diagnostic précoce et à un arrêt immédiat de tout médicament suspecté de provoquer les symptômes en cause. Un sevrage précoce est généralement associé à un meilleur pronostic.

Si un patient développe un SJS, un DRESS, une NET ou une PEAG en association avec l'utilisation sulfaméthoxazole-triméthoprime, il ne doit plus jamais être traité par sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Une issue fatale a également été signalée, bien que rarement, en relation avec des réactions indésirables telles qu'une dyscrasie sanguine et une nécrose hépatique fulminante.

Les manifestations cutanées ou hématologiques requièrent un arrêt immédiat et définitif du traitement.

Des hémogrammes effectués plus régulièrement, à intervalles hebdomadaires, sont recommandés dans le traitement des patients âgés et des patients ayant une prédisposition au déficit en acide folique. Une supplémentation en acide folique doit également être envisagée pendant un traitement au long cours par des doses élevées de sulfaméthoxazole-triméthoprimine. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant un traitement au long cours. Le suivi doit consister en un contrôle régulier des paramètres cliniques et biologiques (hématologie, chimie sanguine et tests de la fonction hépatique entre autres). Les modifications liées à un déficit en acide folique disponible sont réversibles après administration d'acide folinique (voir le résumé des caractéristiques du produit des médicaments contenant de l'acide folinique) sans impact négatif sur l'effet antibactérien.

Des précautions particulières doivent être prises lors de la prescription de sulfaméthoxazole-triméthoprimine à des patients âgés. Plus particulièrement, l'éventualité d'une altération de la fonction rénale et/ou hépatique doit être envisagée et la posologie adaptée en cas d'altération de la fonction rénale (voir 4.2, Posologie et mode d'administration). L'incidence des réactions indésirables est accrue chez les patients âgés. Le risque est dose-dépendant et augmente avec la durée du traitement.

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).

Les patients souffrant d'une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min) recevant l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine doivent être étroitement surveillés pour déceler tout symptôme ou signe de toxicité, tel que des nausées, des vomissements et une hyperkaliémie.

Une surveillance étroite du potassium sérique et de la fonction rénale est nécessaire chez les patients recevant une dose élevée de sulfaméthoxazole-triméthoprimine, notamment dans la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, ainsi que chez les patients recevant la dose usuelle de sulfaméthoxazole-triméthoprimine qui présentent un trouble du métabolisme du potassium ou une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8), et chez les patients infectés par le VIH, les sujets âgés et les patients recevant d'autres médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique 4.5).

Si une réduction significative des numérations sanguines est observée, le traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprimine doit être arrêté. Sauf dans des cas exceptionnels, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine ne doit pas être administrée à des patients souffrant de troubles hématologiques sévères.

De très rares cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été rapportés chez les patients traités par sulfaméthoxazole-triméthoprimine. 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 sulfaméthoxazole-triméthoprimine doit être interrompu.

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 sulfaméthoxazole-triméthoprimine. 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 sulfaméthoxazole-triméthoprimine doit être interrompue et un traitement approprié doit être administré.

Comme pour tous les médicaments contenant un sulfamide, la prudence est recommandée chez les patients présentant une dysfonction thyroïdienne.

Une hydratation et un débit urinaire adéquats doivent être maintenus pendant le traitement. Les signes de cristallurie *in vivo* sont rares, bien que des cristaux de sulfaméthoxazole aient été observés dans les urines refroidies de patients traités. Le risque de cristallurie peut être augmenté chez les patients malnutris. La formation de calculs rénaux composés partiellement ou intégralement de métabolites du sulfaméthoxazole a également été observée (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés du risque de réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.8). L'exposition au soleil ou au rayonnement ultraviolet doit être évitée, et le port de vêtements de protection contre une exposition directe significative au soleil est recommandé tout au long du traitement et jusqu'à trois jours après l'arrêt du traitement.

Les patients qui sont des « acétylateurs lents » peuvent être plus susceptibles de développer des réactions idiosyncratiques aux sulfamides.

En cas de co-administration d'anti-épileptiques tels que la phénytoïne, la primidone et les barbituriques, les taux d'acide folique doivent être mesurés pendant le traitement au long cours. Il convient de noter que les troubles du métabolisme de l'acide folique peuvent survenir même sans réduction des taux d'acide folique sérique.

Il a été démontré que des doses élevées de triméthoprime administrées à des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* induisaient une augmentation progressive, mais réversible des taux de potassium sérique. Même un traitement aux doses recommandées peut provoquer une hyperkaliémie chez les patients présentant un trouble du métabolisme potassique ou une insuffisance rénale, ou prenant des médicaments hyperkaliémisants en concomitance. Une surveillance étroite du potassium sérique s'impose chez ces patients.

Une diarrhée/colite pseudomembraneuse due à *Clostridium difficile* peut survenir. Par conséquent, les patients développant une diarrhée doivent être étroitement surveillés.

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime ne doit pas être administrée à des patients ayant un risque connu ou suspecté de porphyrie aiguë.

Les sulfamides, notamment l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, peuvent induire une augmentation de la diurèse, en particulier chez les patients souffrant d'anémie d'origine cardiaque (voir 4.8, Effets indésirables).

Ce médicament solution buvable contient du sorbitol (E420), du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), du parahydroxybenzoate de propyle (E216), du propylène glycol (E1520), de l'alcool (éthanol) et du sodium.

Ce médicament contient 630 mg de sorbitol par millilitre.

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doivent être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

Ce médicament contient 24 mg de propylène glycol par 5 mL équivalent à 4,8 mg/mL.

Ce médicament contient 9 mg d'alcool (éthanol) par 5 mL équivalent à 1,8 mg/mL. La quantité par 5 mL de ce médicament équivaut à moins de 0,23 mL de bière ou 0,10 mL de vin. La faible quantité d'alcool dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, ce qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Les associations suivantes avec BACTRIM peuvent nécessiter une adaptation posologique :

Interactions pharmacocinétiques

Le triméthoprim est un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT2) et des transporteurs MATE1/2-K et un faible inhibiteur du CYP2C8. Le sulfaméthoxazole est un faible inhibiteur du CYP2C9.

##### **Médicaments transportés par OCT2, MATE1 et/ou MATE2-K**

L'exposition systémique aux médicaments transportés par OCT2, MATE1 et MATE2-K peut être accrue lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim. C'est le cas notamment du dofétilide, de l'amantadine, de la mémantine, de la metformine et de la lamivudine.

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprim ne doit pas être co-administrée en concomitance avec le dofétilide (voir rubrique 4.3). Des données suggèrent que le triméthoprim inhibe l'excrétion rénale du dofétilide. L'administration de triméthoprim 160 mg associé au sulfaméthoxazole 800 mg deux fois par jour en concomitance avec le dofétilide 500 microgrammes deux fois par jour pendant 4 jours a entraîné une augmentation de l'ASC du dofétilide de 103 % et une augmentation de la  $C_{max}$  de 93 %. Le dofétilide peut provoquer une arythmie ventriculaire sévère associée à un allongement de l'intervalle QT, y compris une torsade de pointes, qui est directement liée à la concentration plasmatique de dofétilide.

Les patients recevant de l'amantadine ou de la mémantine peuvent présenter un risque accru de réactions indésirables neurologiques telles que le délire ou la myoclonie.

Lors de la co-administration de triméthoprim (200 mg deux fois par jour) et de metformine, l'ASC de la metformine a augmenté d'environ 30 à 40 %. La signification clinique de cette augmentation n'est pas connue.

##### **Lamivudine**

Le triméthoprim a montré une inhibition de l'élimination rénale et une augmentation des taux sanguins de lamivudine.

##### **Médicaments métabolisés par le CYP2C8**

L'exposition systémique aux médicaments métabolisés principalement par le CYP2C8 peut être accrue lorsqu'ils sont co-administrés avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim. C'est le cas notamment du paclitaxel, de l'amiodarone, de la dapsonne, du répaglinide, de la rosiglitazone et de la pioglitazone.

Le paclitaxel et l'amiodarone ayant une fenêtre thérapeutique étroite, la co-administration avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim n'est pas recommandée.

La dapsonne comme l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim peuvent entraîner une méthémoglobinémie. Par conséquent, des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont possibles. Chez les patients recevant la dapsonne et l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim, il convient de surveiller la survenue d'une méthémoglobinémie. Des traitements alternatifs sont à envisager si possible.

Chez les patients recevant le répaglinide, la rosiglitazone ou la pioglitazone, il convient de surveiller régulièrement la survenue d'une hypoglycémie.

##### **Médicaments métabolisés par le CYP2C9**

L'exposition systémique aux médicaments métabolisés principalement par le CYP2C9 peut être accrue lorsqu'ils sont co-administrés avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim. Il s'agit notamment des coumarines (warfarine, acénocoumarol, phenprocoumone), de la phénytoïne et

des dérivés des sulfonylurées (glibenclamide, glicazide, glipizide, chlorpropamide et tolbutamide).

La coagulation doit être surveillée chez les patients recevant des coumarines.

Le triméthoprime inhibe le métabolisme de la phénytoïne. Après traitement par la dose usuelle de sulfaméthoxazole-triméthoprime, la demi-vie de la phénytoïne est accrue de 39 % et sa clairance est réduite de 27 %. Les patients recevant la phénytoïne doivent être surveillés pour déceler tout signe d'intoxication à la phénytoïne.

Interactions pharmacodynamiques et interactions avec un mécanisme inconnu

#### Clozapine

Un traitement concomitant par clozapine, médicament pouvant potentiellement entraîner une agranulocytose, est à éviter.

#### Ciclosporine

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez des transplantés rénaux traités en concomitance par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime et la ciclosporine.

#### Tacrolimus

Un traitement concomitant par tacrolimus peut augmenter le risque de réactions indésirables néphrotoxiques. Il convient donc de surveiller la fonction rénale des patients recevant l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime en concomitance avec le tacrolimus.

#### Digoxine

Une élévation des taux de digoxine sanguine peut survenir en cas de traitement concomitant par BACTRIM, en particulier chez les patients âgés. Il convient de surveiller les taux de digoxine sérique.

#### Zidovudine

La zidovudine et, dans une moindre mesure, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime sont connues pour induire des réactions indésirables hématologiques. Par conséquent, un effet pharmacodynamique accru est possible. Chez les patients recevant un traitement concomitant par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime et la zidovudine, il convient de surveiller la survenue d'une toxicité hématologique et une adaptation posologique peut être nécessaire.

#### Aziathioprine et mercaptopurine

Un traitement concomitant par azathioprine ou mercaptopurine peut accroître le risque de réactions indésirables hématologiques, en particulier chez les patients recevant l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime pendant une période prolongée ou présentant un risque accru de déficit en acide folique. Il convient donc d'envisager des traitements alternatifs à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime chez les patients recevant l'azathioprine ou la mercaptopurine. Si l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est co-administrée avec l'azathioprine ou la mercaptopurine, il convient de surveiller la survenue de réactions indésirables hématologiques.

#### Médicaments hyperkaliémiants

En raison des effets épargneurs de potassium de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, il convient de prendre des précautions lorsque l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est administrée en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique, tels que les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, les diurétiques épargneurs de potassium et la prednisolone. Une surveillance régulière du potassium sérique est recommandée, en particulier chez les patients présentant des troubles sous-jacents de l'équilibre potassique ou une insuffisance rénale ou chez les patients recevant des doses élevées de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (voir rubrique 4.4). On s'attend à ce que la prednisolone réduise la survenue d'une hyperkaliémie induite par le triméthoprime, car l'effet minéralocorticoïde exercé sur les tubules distales par le traitement glucocorticoïde entraîne une kaliurèse transitoire aiguë. Dans une étude rétrospective, 39 % des patients traités par sulfaméthoxazole-triméthoprime associé à la prednisolone ont toutefois

développé une hyperkaliémie versus 0 % (aucun) des patients traités par sulfaméthoxazole-triméthopriime seulement.

L'hypothèse avancée par les auteurs était que la survenue accrue d'une hyperkaliémie pourrait être liée à l'effet catabolique de la prednisolone administrée chez les patients présentant une diminution de l'excrétion du potassium induite par le triméthopriime.

#### Agents contraceptifs

Dans de rares cas, certains antibiotiques pourraient réduire l'efficacité des contraceptifs oraux en interférant avec l'hydrolyse bactérienne des conjugués stéroïdiens dans l'intestin et en réduisant ainsi la résorption de stéroïdes non conjugués. Les taux plasmatiques des stéroïdes actifs peuvent alors diminuer. Des études menées avec l'association sulfaméthoxazole-triméthopriime se sont révélées négatives, mais les données sont limitées.

#### Méthotrexate

Les sulfamides, y compris le sulfaméthoxazole, peuvent inhiber la liaison des protéines et le transport rénal du méthotrexate et accroître ainsi son effet. Des cas de pancytopénie sont survenus lorsque le triméthopriime était associé au méthotrexate. Le triméthopriime possède une faible affinité pour la dihydrofolate réductase, mais peut accroître la toxicité du méthotrexate, principalement en présence d'autres facteurs de risque tels que l'âge avancé, l'hypoalbuminémie, l'insuffisance rénale et une dépression médullaire, ainsi que chez les patients recevant de fortes doses de méthotrexate. Les patients à haut risque doivent être traités par acide folique ou folinate de calcium pour prévenir les effets du méthotrexate sur l'hématopoïèse.

#### Antidépresseurs tricycliques

D'après des rapports de cas isolés, une diminution de l'efficacité des antidépresseurs tricycliques co-administrés avec l'association sulfaméthoxazole-triméthopriime ne peut être exclue.

#### Pyriméthamine

Des rapports isolés indiquent que les patients recevant la pyriméthamine en prévention du paludisme à des doses dépassant 25 mg par semaine peuvent développer une anémie mégaloblastique lorsqu'ils sont traités en concomitance par l'association sulfaméthoxazole-triméthopriime.

#### Thiazides

On pense qu'il existe un risque accru de thrombocytopénie chez les patients âgés traités simultanément par des diurétiques, principalement des thiazides. Les plaquettes doivent être surveillées chez les patients recevant des diurétiques.

#### Influence sur les méthodes de diagnostic

L'association sulfaméthoxazole-triméthopriime, en particulier le triméthopriime, peut interférer avec le dosage du méthotrexate sérique effectué à l'aide de la technique de liaison protéique compétitive si la dihydrofolate réductase bactérienne est utilisée comme protéine de liaison. Toutefois, aucune interférence ne se produit si le méthotrexate est mesuré par dosage radio-immunologique.

La présence de triméthopriime et de sulfaméthoxazole peut également interférer avec la réaction de Jaffé réalisée avec le picrate alcalin pour la détermination de la créatinine, entraînant une hausse d'environ 10 % des valeurs dans la plage normale.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Le triméthopriime et le sulfaméthoxazole traversent la barrière placentaire. La sécurité d'emploi pendant la grossesse n'a pas été établie. L'utilisation de l'association sulfaméthoxazole-triméthopriime pendant la grossesse doit être évitée, en particulier au cours du premier trimestre,

si le bénéfice potentiel pour la mère ne justifie pas le risque potentiel pour le fœtus.

Une étude observationnelle portant sur une cohorte de plus de 165 000 grossesses au Québec suggère un risque multiplié par 2,72 d'avortement spontané chez les femmes traitées par triméthoprimé en association avec le sulfaméthoxazole avant la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse comparé à l'absence d'utilisation d'antibiotiques pendant la même période. Une étude observationnelle de plus de 930 000 grossesses au Danemark suggère un risque multiplié par 2,04 de fausse couche après exposition au triméthoprimé pendant le premier trimestre de grossesse, ce qui représente un risque multiplié par 1,41 comparé à l'absence d'utilisation d'antibiotiques pendant la même période.

Pendant le dernier mois de grossesse, les sulfamides peuvent provoquer chez le nouveau-né un ictère nucléaire dû à l'accumulation de bilirubine non liée à l'albumine dans le plasma (voir rubrique 5.2).

Le triméthoprimé peut interférer avec le métabolisme de l'acide folique. Des études effectuées chez l'animal ont montré que de très fortes doses de sulfaméthoxazole-triméthoprimé administrées pendant l'organogenèse engendrent des malformations fœtales typiques des antagonistes de l'acide folique. Chez les femmes enceintes ou envisageant une grossesse, une supplémentation en acide folique de 5 mg par jour est recommandée pendant le traitement par BACTRIM.

## **Allaitement**

Le triméthoprimé et le sulfaméthoxazole sont excrétés dans le lait maternel. Bien que la quantité de sulfaméthoxazole-triméthoprimé ingérée par un nouveau-né allaité soit faible (voir rubrique 5.2), la nécessité de traiter la mère par sulfaméthoxazole-triméthoprimé et les bénéfices de l'allaitement doivent être mis en balance avec les risques potentiels pour le nouveau-né. Une prudence particulière est recommandée chez les prématurés et les enfants atteints d'un déficit en G6PD, qui présentent un risque accru d'ictère.

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée, mais on ne s'attend pas à ce que l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimé ait un quelconque effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprimé, des effets indésirables peuvent survenir (sensations vertigineuses, convulsions, hallucinations) et avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

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

Des cas d'effets indésirables cutanés sévères (EICS), de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables rapportés dans la population générale de patients traités par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimé :

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ? 1/100 et < 1/10	<b>Peu fréquent</b> ? 1/1000 et < 1/100	<b>Rare</b> ? 1/10 000 et < 1/1000	<b>Très rare</b> < 1/10 000	<b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)
Infections et infestations		Infections fongiques telles que candidose			
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, anémie mégaloblastique, anémie hémolytique/ auto-immune, anémie aplasique	Agranulocytose, pancytopenie, méthémoglobinémie, éosinophilie (associée au DRESS)	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réactions anaphylactiques et maladies sériques Polyarthrite noueuse	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie	Augmentation du potassium sérique	
Affections psychiatriques				Hallucinations	
Affections du système nerveux		Convulsions	Neuropathies (y compris neuropathie périphérique et paresthésie)	Méningite aseptique/ symptômes pseudo-méningés, ataxie	
Affections oculaires				Uvéite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Acouphènes, vertiges	
Affections cardiaques				Myocardite allergique	
Affections vasculaires				Purpura, purpura de Henoch-Schönlein, vascularite nécrosante, granulomatose avec polyangéite	Vascularite, polyarthrite noueuse
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhée, colite pseudomembraneuse	Stomatite, glossite, douleurs abdominales		Pancréatite a
Affections hépatobiliaires	Élévation des transaminases	Élévation de la bilirubine, hépatite	Cholestase	Nécrose hépatique	Ductopénie

Classe de systèmes d'organes	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	Fréquence indéterminée peut être estimée sur la base des données disponibles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Toxidermie récurrente, dermatite exfoliative, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption morbilliforme, érythème, prurit	Urticaire		Photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée	Dermatose aigüe fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Rhabdomyolyse	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation du taux d'azote uréique sanguin, augmentation de la créatinine sérique	Altération de la fonction rénale	Cristallurie	Néphropathie interstitielle, augmentation de la diurèse (voir rubrique 4.4)	Urolithiase
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Infiltrats pulmonaires, toux, dyspnée	
Investigations					Hyperkaliémie, hyponatrémie

## **Description de certains effets indésirables**

La majorité des modifications hématologiques observées ont été légères, asymptomatiques et réversibles après arrêt du traitement.

Comme avec tous les médicaments, des réactions allergiques peuvent survenir chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des composants du médicament. Les effets indésirables cutanés les plus fréquents observés avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine ont été généralement légers et rapidement réversibles après arrêt du médicament.

De fortes doses de triméthoprimine administrées à des patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* induisent une augmentation progressive, mais réversible des taux de potassium sérique chez un grand nombre de patients. Même aux doses recommandées, le triméthoprimine peut provoquer une hyperkaliémie chez les patients présentant un trouble du métabolisme potassique ou une insuffisance rénale ou prenant d'autres médicaments hyperkaliémisants en concomitance (voir rubrique 4.4).

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des non-diabétiques traités par l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine, habituellement après quelques jours de traitement (voir rubrique 4.5). Les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, d'une maladie hépatique ou de malnutrition ou recevant de fortes doses de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine présentent un risque encore plus élevé.

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

Effets de BACTRIM chez les patients infectés par le VIH :

Dans la population de patients infectés par le VIH, les effets indésirables sont comparables à ceux observés dans la population générale. Toutefois, certains effets indésirables surviennent avec une fréquence supérieure et un tableau clinique différent. Ces différences concernent les classes de systèmes d'organes suivants :

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	Très fréquent ? 1/10	Fréquent ? 1/100 et < 1/10	Peu fréquent ? 1/1 000 et < 1/100
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, granulocytopénie et thrombocytopénie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie
Affections gastro-intestinales	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées		Stomatite, glossite, diarrhées
Affections hépatobiliaires	Élévation des transaminases		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption maculopapuleuse, généralement associée à des démangeaisons, prurit		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre généralement associée à une éruption maculopapuleuse		
Investigations	Hyperkaliémie		Hyponatrémie

#### **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**

Nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, sensations vertigineuses, réactions cutanées, cristallurie, hématurie, oligurie, anurie, méthémoglobinémie, cyanose, troubles hépatiques,

troubles du SNC.

Suite à l'administration au long cours de doses élevées, une dépression médullaire, se manifestant par une thrombopénie ou une leucopénie, et d'autres dyscrasies sanguines dues au déficit en acide folique peuvent survenir.

## **Traitement**

Prévention d'une absorption continue (en cas de prise récente, un lavage gastrique peut être envisagé pour prévenir l'absorption continue du médicament), diurèse forcée, alcalinisation des urines, hémodialyse en cas d'anurie. Une surveillance hématologique et électrolytique doit être effectuée, la fonction hépatique doit être contrôlée, la diurèse doit être mesurée en raison du risque d'oligurie ou d'anurie.

Le folinate de calcium est administré pour prévenir des modifications de l'hémogramme. La méthylthionine est administrée en cas de méthémoglobulinémie sévère.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, code ATC : J01EE01.**

### **Mécanisme d'action**

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide qui inhibe de manière compétitive la synthèse de l'acide folique nécessaire à la croissance bactérienne. Le triméthoprim est un dérivé des pyrimidines qui inhibe spécifiquement la dihydrofolate réductase dans les micro-organismes. L'association d'un sulfamide et du triméthoprim bloque deux étapes consécutives du métabolisme de l'acide folique, interrompant ainsi la synthèse de la purine, de l'ARN et de l'ADN par les micro-organismes. Cette forme de blocage séquentiel entraîne un effet bactéricide in vitro de l'association à des concentrations auxquelles les substances actives à elles seules n'exercent qu'un effet bactériostatique. Le mécanisme d'action interfère avec le développement d'une résistance, ce qui signifie que l'association est généralement efficace contre les organismes résistants à l'une ou l'autre des deux substances.

### **Résistance**

Une résistance survient (1?10 %) chez les streptocoques, les pneumocoques et les staphylocoques. Elle est fréquente (> 10 %) chez *Haemophilus influenzae* et les bactéries intestinales à Gram négatif.

Une résistance croisée existe avec le triméthoprim et les sulfamides, mais pas avec d'autres antibiotiques.

### **Mécanisme de résistance :**

Une résistance acquise, portée par des plasmides, à la fois aux sulfamides et au triméthoprim survient principalement chez les espèces de bactéries intestinales à Gram négatif. La résistance aux sulfamides est fondée sur la production d'une autre dihydrofolate synthétase qui est insensible aux sulfamides, tandis que la résistance au triméthoprim est habituellement due à la production d'une autre dihydrofolate réductase résistante au triméthoprim. On trouve des isolats résistants aux sulfamides seuls ou à la fois aux sulfamides et au triméthoprim, alors que les isolats résistants au triméthoprim et sensibles aux sulfamides sont très peu courants.

### **Développement de la résistance :**

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales sur la résistance, surtout

pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il convient d'obtenir un avis spécialisé, notamment lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'intérêt du médicament peut être mis en cause pour certains types d'infections.

### Points de rupture pour la détermination de la résistance

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'après l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sont les suivantes :

	CMI (µg/mL) <sup>a</sup>	
	Sensible ?	Résistant >
Enterobacteriaceae	2	4
Acinetobacter spp.	2	4
Stenotrophomonas maltophila <sup>b</sup>	0,001	4
Staphylococcus spp.	2	4
Enterococcus spp. <sup>c</sup>	-	-
Streptococcus pneumoniae	1	2
Streptococcus des groupes A, B, C et G	1	2
Haemophilus influenzae	0,5	1
Listeria monocytogenes	0,06	0,06
Pasteurella multocida	0,25	0,25
Moraxella catarrhalis	0,5	1
Kingella kingae	0,25	0,25
Aeromonas spp	2	4
Burkholderia pseudomallei	0,001	4

<sup>a</sup> Le triméthoprime:sulfaméthoxazole dans le rapport de 1:19. Les valeurs des points de rupture sont exprimées sous forme de concentration de triméthoprime.

<sup>b</sup> Les points de rupture sont fondés sur un traitement à haute dose, ? 240 mg de triméthoprime et 1,2 g de sulfaméthoxazole co-administrés deux fois par jour.

<sup>c</sup> L'activité du triméthoprime et de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime sur les entérocoques est incertaine et il n'est pas possible de prédire le résultat clinique.

### SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

ESPÈCES SENSIBLES	Staphylococcus aureus et staphylocoques à coagulase négative Streptocoques, pneumocoques et entérocoques Listeria Moraxella catarrhalis Haemophilus influenzae et parainfluenzae E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Morganella morganii, Citrobacter, Serratia et Hafnia Salmonella, Shigella Stenotrophomonas maltophilia
ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES	Haemophilus ducreyi Providencia Acinetobacter Aeromonas hydrophilia
ESPÈCES RÉSISTANTES	Pseudomonas Legionella Bactéries anaérobies, y compris Clostridium difficile Mycoplasma

Outre son effet antibactérien, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est efficace contre *Pneumocystis jirovecii*.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont rapidement et entièrement absorbés dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Les concentrations sériques de sulfaméthoxazole et de triméthoprime sont identiques, que les deux substances soient administrées en concomitance ou séparément. La concentration sérique maximale de BACTRIM est atteinte en 2 à 4 heures après administration orale. La demi-vie est de 11 heures pour le sulfaméthoxazole et de 10 heures pour le triméthoprime. Les concentrations sériques des substances respectives après administration répétée sont de 6,5 (5,2-10,3) micromol/L = 1,9 (1,5-3,0) microgrammes/mL (triméthoprime), 225 (150-300) micromol/L = 56 (37,5-75) microgrammes/mL (sulfaméthoxazole). Ces concentrations sériques sont nettement supérieures aux CMI bactériennes actuelles.

### Distribution

Le volume de distribution est d'environ 1,6 L/kg pour le triméthoprime et d'environ 0,2 L/kg pour le sulfaméthoxazole. La liaison aux protéines plasmatiques atteint 37 % pour le triméthoprime et 62 % pour le sulfaméthoxazole.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont présents dans le sérum sous la forme libre, liée aux protéines et métabolisées. Le degré de liaison aux protéines pour le triméthoprime et le sulfaméthoxazole est de 45 % et 70 % respectivement. Les taux tissulaires de triméthoprime sont généralement plus élevés que les taux plasmatiques correspondants. Des concentrations particulièrement élevées sont retrouvées dans les poumons et les reins. Les concentrations de triméthoprime dans la bile, le liquide prostatique, la salive et les sécrétions bronchiques notamment sont supérieures aux concentrations plasmatiques correspondantes. Les concentrations présentes dans l'humeur aqueuse et le liquide céphalo-rachidien sont adéquates pour un effet antibactérien. La concentration de sulfaméthoxazole actif dans l'humeur aqueuse, la bile, le liquide céphalorachidien et les sécrétions bronchiques représente environ 30 % de la concentration plasmatique.

Chez l'être humain, le triméthoprim et le sulfaméthoxazole sont détectés dans les tissus fœtaux (placenta, foie, poumon), le sang du cordon ombilical et le liquide amniotique, ce qui signifie que ces deux substances traversent le placenta. La concentration fœtale de triméthoprim est généralement comparable à celle observée chez la mère, tandis que la concentration de sulfaméthoxazole est légèrement inférieure (voir rubrique 4.6).

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel. Les concentrations de triméthoprim dans le lait maternel sont généralement comparables aux concentrations mesurées dans le plasma maternel alors que celles de sulfaméthoxazole sont légèrement inférieures (voir rubrique 4.6).

## **Métabolisme**

Environ 30 % de la dose de triméthoprim sont métabolisés. Les résultats d'une étude in vitro avec des microsomes hépatiques humains montrent que le CYP3A4, le CYP1A2 et le CYP2C9 sont principalement responsables du métabolisme du triméthoprim. Les principaux métabolites du triméthoprim sont le 1-oxyde et le 3-oxyde, ainsi que les dérivés 3-hydroxyde et 4-hydroxyde. Certains métabolites ont une activité microbiologique.

Environ 80 % de la dose de sulfaméthoxazole sont métabolisés dans le foie, essentiellement en dérivé N<sub>4</sub>-acétyl (≈ 40 % de la dose) et, dans une moindre mesure, par glucurono-conjugaison. Le sulfaméthoxazole est également métabolisé par la voie oxydative. La première étape de l'oxydation, qui conduit à la formation du dérivé hydroxylamine, est catalysée par le CYP2C9.

## **Élimination**

La demi-vie des deux substances est semblable (10 heures en moyenne pour le triméthoprim et 11 heures pour le sulfaméthoxazole).

Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole sont éliminés par les reins par filtration glomérulaire ; le triméthoprim est également éliminé par sécrétion tubulaire. Vingt pour cent du sulfaméthoxazole sont éliminés sous forme de substance active inchangée, 60 % sont présents sous forme acétylée et environ 15 % sous forme glucuronoconjuguée. Environ deux tiers du triméthoprim sont excrétés sous forme active inchangée. La clairance plasmatique totale du triméthoprim est de 1,9 mL/min/kg et celle du sulfaméthoxazole est de 0,32 mL/min/kg. Les deux substances sont retrouvées dans une faible proportion dans les fèces.

## **Pharmacocinétique pour certains groupes de patients**

### **Population pédiatrique**

La pharmacocinétique des deux composants de BACTRIM, le triméthoprim et le sulfaméthoxazole, dépend de l'âge dans la population pédiatrique présentant une fonction rénale normale. Tandis que l'élimination du triméthoprim et du sulfaméthoxazole est réduite chez les nouveau-nés durant les deux premiers mois de la vie, tous deux présentent ensuite une élimination accrue avec une clairance corporelle plus élevée et une demi-vie d'élimination plus courte. Les différences sont les plus marquées chez les nourrissons (> 1,7 mois à 24 mois) et diminuent avec l'âge, par comparaison avec les jeunes enfants (de 1 an à 3,6 ans), les enfants (de 7,5 ans à < 10 ans) et les adultes (voir rubrique 4.2).

### **Patients âgés**

Le triméthoprim étant éliminé dans une large mesure par voie rénale sous forme inchangée et compte tenu de la diminution physiologique de la clairance de la créatinine avec l'âge, on peut

s'attendre à une diminution de la clairance rénale et de la clairance totale du triméthoprim. La pharmacocinétique du sulfaméthoxazole devrait être moins affectée par l'avancement en âge, car la clairance rénale du sulfaméthoxazole ne représente que 20 % de sa clairance totale.

#### Patients présentant une altération de la fonction rénale

Chez les patients souffrant d'une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine de 15-30 mL/min), la demi-vie des deux substances est prolongée, nécessitant une adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

Une dialyse péritonéale ambulatoire intermittente ou continue n'a pas d'influence significative sur l'élimination du triméthoprim et du sulfaméthoxazole. Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole sont éliminés en quantité non négligeable pendant l'hémodialyse et l'hémofiltration. Chez les enfants présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la clairance du triméthoprim est réduite et sa demi-vie est prolongée. La dose de sulfaméthoxazole-triméthoprim doit être adaptée à la fonction rénale chez ces patients.

#### Patients présentant une altération de la fonction hépatique

La pharmacocinétique de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim chez les patients présentant une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique n'est pas considérée comme significativement différente de celle observée chez les sujets sains.

#### Patients atteints de mucoviscidose

La clairance rénale du triméthoprim et la clairance métabolique du sulfaméthoxazole sont accrues chez les patients atteints de mucoviscidose. En conséquence, la clairance plasmatique totale est augmentée et la demi-vie est réduite pour les deux substances.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Sorbitol (E420), cellulose microcristalline, carmellose sodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), polysorbate 80, arôme banane (contient du propylène glycol [E1520]), arôme vanille (contient de l'éthanol) et eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

Utiliser dans les 8 semaines qui suivent la première ouverture.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Flacon en verre brun contenant 100 mL de suspension buvable.

Cuillère?mesure transparente graduée à 1,25 mL, 2,5 mL et 5 mL

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Conserver la cuillère?mesure avec le produit dans l'emballage extérieur.

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

**EUMEDICA PHARMACEUTICALS GMBH**

BASLER STRAÙE 126

79540 LÖRRACH

ALLEMAGNE

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

- 34009 302 174 8 1 : 100 mL suspension en flacon (verre brun) + cuillère mesure.

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

Date de première autorisation : 20/10/1972

Date de dernier renouvellement : 01/01/2007

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

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I