

BACTRIM®

(ROCHE)

VII B 2

Dénomination: BACTRIM®

(triméthoprime + sulfaméthoxazole)

Titulaire d'enregistrement: n.v. Roche s.a., rue Dante 75, 1070 Bruxelles.**Fabricant:***Comprimés et comprimés Forte:* F. Hoffmann - La Roche AG, Betriebsstätte Kaiseraugst, CH - 4303 Kaiseraugst.*Comprimés U.D., comprimés Forte U.D.:* Hoffmann - La Roche AG, E. Barellstrasse 1, D - 79630 Grenzach - Wyhlen.*Sirop:* Produits Roche s.a., rue Pasteur 59, F - 94122 Fontenay-sous-Bois.**Composition:***Bactrim comprimés:* Triméthoprim. 80 mg — Sulfaméthoxazol. 400 mg — Natr. amyl. glycolas — Docusat. natric. — Magnes. stearas — Polyvidon. pro compr. uno.*Bactrim comprimés Forte:* Triméthoprim. 160 mg — Sulfaméthoxazol. 800 mg — Natr. amyl. glycolas — Docusat. natric. — Magnes. stearas — Polyvidon. pro compr. uno. — Hypromellos. — Titan. dioxid. — Talc. — Macrogol. 6.000 obd.*Bactrim sirop:* Triméthoprim. 40 mg — Sulfaméthoxazol. 200 mg — Natr. carmellos. — Cellulos. microcrist. — Methyl. paraoxybenzoas — Propyl. paraoxybenzoas — Sorbitol. — Natr. saccharin. — Polysorbat. 80 — Glycerol. — Caramel. aroma derog. 42/438 — Banan. aroma derog. 42/439 — Vanillae aroma synth. derog. 42/226 — 41/176 — Aqua pro cochleare cafeti uno (= 5 ml).**Formes, voies d'administration et conditionnement:**

	<i>Emballages individuels</i>	<i>Emballages cliniques</i>
Comprimés rainurés	20	250 U.D.
Comprimés Forte rainurés	10, 30	200 U.D.
Sirop (ml)	100	-

Propriétés: Agent chimiothérapeutique bactéricide, Bactrim (co-trimoxazole) associe deux principes actifs, le *sulfaméthoxazole* (SMZ) et la *triméthoprime* (TMP), dans la proportion de 5 à 1. Ces deux composants agissent en synergie par blocage simultané de deux enzymes catalysant des réactions successives dans la chaîne métabolique de l'acide folinique, essentielle à la survie de nombreux micro-organismes. Cette association exerce, in vitro, une activité bactéricide apparaissant à des concentrations qui, pour les deux composants utilisés séparément, sont bactériostatiques seulement. En raison de ce mode d'action, les risques d'apparition d'une résistance sont réduits au minimum; Bactrim demeure souvent actif sur des germes résistants à l'un de ses deux composants. Habituellement, le mécanisme de la résistance bactérienne consiste en la production de nouvelles enzymes plasmidiques, résistantes ou partiellement résistantes à la triméthoprime ou au sulfaméthoxazole.

Le spectre d'action de Bactrim est le suivant:

<i>Germes habituellement sensibles (> 75 % de souches sensibles)</i>	<i>Germes inconstamment sensibles</i>
Escherichia coli (y compris les souches entérotogènes)	Proteus sp., indol +
Proteus mirabilis	Serratia marcescens
Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas sp. (non-aeruginosa)
Enterobacter sp.	Providencia sp.
Citrobacter sp.	Campylobacter fetus
Acinetobacter sp.	Achromobacter sp.
Salmonella typhi	Bacteroides sp.
Salmonella non-typhi	Streptococcus faecalis
Shigella sp.	Toxoplasma gondii
Vibrio cholerae	Plasmodium sp.
Yersinia enterocolitica	Mycobacterium marinum
Brucella sp.	Legionella sp.
Aeromonas hydrophilia	
Yersinia pestis	<i>Germes habituellement résistants</i>
Haemophilus influenzae (y compris des souches ampicillino-résistantes)	Mycobacterium tuberculosis
Neisseria meningitidis	Treponema pallidum
Neisseria gonorrhoeae	Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae	Mycoplasma sp.
	Ureaplasma urealyticum

Streptococcus pyogenes
 Streptococcus agalactiae
 Streptococcus viridans
 Staphylococcus aureus
 Staphylococcus epidermidis
 Listeria monocytogenes
 Chlamydia trachomatis
 Nocardia sp.
 Pneumocystis carinii

Éléments de pharmacocinétique.

Les données pharmacocinétiques propres à chacun des deux composants coïncident dans une large mesure.

Après administration orale, le sulfaméthoxazole et la triméthoprimine sont résorbés à 90%. Une éventuelle influence de l'alimentation sur la résorption de la triméthoprimine et du sulfaméthoxazole n'a pas été établie. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 4 heures environ après l'ingestion.

Après ingestion d'une seule dose de 800 mg SMZ + 160 mg TMP (= 1 comprimé Bactrim Forte) les concentrations plasmatiques maximales sont de 1,5 - 3 µg/ml pour la TMP et 40 - 60 µg/ml pour le SMZ total (30 - 50 µg/ml pour le SMZ libre). Après administration orale répétée toutes les 12 heures, la concentration atteint un niveau d'équilibre après 2 - 3 jours, les taux des deux composants étant environ 50 % plus élevés que ceux observés après administration d'une dose unique.

Le volume de distribution de la TMP est de 69 - 133 litres et celui du SMZ de 10 - 16 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66 % pour le SMZ et de 42 - 46 % pour la TMP. Des taux efficaces de SMZ et de TMP ont été mesurés dans: 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, le tissu osseux.

Les deux composants ainsi que leurs métabolites sont éliminés à peu près entièrement par les reins. Environ la moitié d'une dose orale unique de TMP est excrétée dans l'urine en 24 heures; on retrouve dans l'urine 50 - 80 % de TMP sous forme active. Environ 45 - 70 % d'une dose orale unique de SMZ sont excrétés dans l'urine en 24 heures; on retrouve dans l'urine environ 20 % de SMZ sous forme active.

SMZ et TMP ont un temps de demi-élimination très semblable (TMP: 10 heures en moyenne; SMZ: 11 heures). Les temps de demi-élimination peuvent augmenter en présence d'une insuffisance rénale sévère.

Indications: Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles (cf. spectre ci-dessus), notamment dans leurs manifestations:

Broncho-pulmonaires et O.R.L.: bronchite aiguë et chronique, bronchectasie, pneumonie (y compris la pneumonie à *Pneumocystis carinii*), sinusite, otite moyenne.

Uro-génitales: cystite aiguë et chronique, pyélite, pyélocystite, pyélonéphrite, prostatite, urétrite, urétrite gonococcique.

Gastro-intestinales: entérite à *Shigella* ou à *Yersinia enterocolitica*, typhoïde et paratyphoïde (y compris le traitement des porteurs permanents), choléra (en association avec la réhydratation).

Cutanées: pyodermies, abcès, plaies infectées.

Osseuses: ostéomyélite aiguë et chronique.

Autres infections bactériennes: brucellose, septicémie à germes sensibles, nocardiose, mycétome (sauf mycétome fongique), blastomycose sud-américaine.

Lorsque pour une espèce donnée, la notion de sensibilité constante des souches n'est pas établie, seule une étude in vitro de la souche en cause permet de savoir si elle est sensible, résistante ou intermédiaire. Tout spécialement dans les infections urinaires, un antibiogramme est indiqué.

Posologie et mode d'emploi:

Avaler Bactrim avec une quantité suffisante de liquide, de préférence après les repas. Lors d'infection aiguë, administrer Bactrim pendant au moins 5 jours ou poursuivre la cure pendant 48 heures après la disparition des symptômes cliniques.

Adultes et enfants de plus de 12 ans.

	<i>Comprimés</i>		<i>Comprimés Forte</i>	
	<i>Matin</i>	<i>Soir</i>	<i>Matin</i>	<i>Soir</i>
Dose habituelle	2	2	1	1
Dose minimale et dose pour traitement à long terme (plus de 14 jours)	1	1	½	½
Dose maximale dans les cas				

particulièrement graves 3 3 1 ½ 1 ½

Enfants de moins de 12 ans.

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

	Mesures de sirop (1 mesure = 5 ml)		Comprimés	
	Matin	Soir	Matin	Soir
De 6 semaines à 5 mois	½	½	-	-
De 6 mois à 5 ans	1	1	½	½
De 6 ans à 12 ans	2	2	1	1

POSOLOGIES PARTICULIERES.

Gonorrhée.

Chez l'adulte, traitement en une journée, à raison de 5 comprimés Bactrim Forte en deux prises (2 ½ le matin, 2 ½ le soir).

Infection urinaire aiguë non compliquée chez la femme.

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

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

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

Pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

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

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

Prostatite et brucellose aiguë.

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

Insuffisance rénale.

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

Clairance de la créatinine	Posologie recommandée
> 30 ml/min	Posologie normale
15 - 30 ml/min	Posologie réduite de moitié
< 15 ml/min	Bactrim n'est pas recommandé. Cependant, en cas d'absolue nécessité et si une hémodialyse est possible, réduire la posologie de moitié et vérifier tous les trois jours la concentration plasmatique de SMZ.

Contre-indications:

Absolues.

Hypersensibilité connue au co-trimoxazole, aux sulfamidés, à la triméthoprime ou à l'un des excipients de Bactrim.

Prématurés et nouveau-nés de moins de 6 semaines, en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques (risque d'ictère nucléaire).

Insuffisance hépatique sévère.

Relatives.

Troubles hématologiques graves, notamment déficit en G6PD.

Insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables:

Effets gastro-intestinaux: nausées, vomissements, stomatite, diarrhée; des cas isolés d'hépatite et de colite pseudo-membraneuse ont été décrits.

Réactions cutanées et allergiques: les réactions cutanées sont d'habitude mineures et rapidement réversibles après l'arrêt du traitement. De rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ont été associés à l'administration de Bactrim. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter chez les sujets allergiques aux composants de Bactrim, en particulier à son composant sulfamidé.

Troubles hématologiques: de rares modifications de la formule sanguine ont été observées chez certains patients, particulièrement chez des sujets âgés; dans la grande majorité des cas, ces modifications furent modérées, asymptomatiques et réversibles après l'arrêt du traitement. Les altérations

signalées ont surtout consisté en: thrombopénie, leucopénie, neutropénie et exceptionnellement purpura, agranulocytose, anémie mégalo-blastique, anémie hémolytique, méthémoglobinémie, pancytopénie.

Troubles neuro-psychiques: rarement: céphalées, dépressions ou hallucinations.

Autres effets indésirables.

Rarement, tintement d'oreilles.

Des doses élevées de triméthoprime, comme celles utilisées dans la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, entraînent, chez de nombreux patients, une augmentation progressive mais réversible du taux sérique de potassium. Même aux doses recommandées, la triméthoprime peut provoquer une hyperkaliémie lorsqu'elle est administrée à des patients qui présentent des troubles sous-jacents du métabolisme du potassium, une insuffisance rénale ou qui prennent simultanément des médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie. Un contrôle rigoureux du potassium sérique s'impose chez ces patients. Des cas rares d'hypoglycémie sont signalés chez des non-diabétiques traités par le co-trimoxazole; ils se manifestent généralement après quelques jours de traitement. Sont particulièrement exposés les patients atteints de dysfonctionnement rénal, d'une affection hépatique, de malnutrition ou ceux qui reçoivent des doses élevées de co-trimoxazole.

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

Un contrôle hématologique périodique est recommandé en cas de traitement prolongé; si une modification de la formule sanguine est observée, le traitement doit être interrompu.

Chez le sujet âgé, le risque d'effets secondaires potentiellement graves (cutanés, hématologiques ou hépatiques) parfois même mortels, augmente, en raison notamment de la fréquence accrue dans cette tranche d'âge, de troubles de la fonction rénale ou hépatique et d'une polymédication. Les patients âgés constituent également un groupe où une carence folique n'est pas rare.

Il est donc recommandé de limiter autant que possible la durée du traitement chez le sujet âgé.

Une surveillance biologique s'impose en cas d'insuffisance hépatique (transaminases), d'antécédents hématologiques (formule sanguine) et d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine).

Bactrim n'est pas indiqué dans les infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

Boire suffisamment de liquide pendant toute la durée du traitement.

Grossesse et lactation: Le SMZ et la TMP passent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel.

Les associations sulfamide-triméthoprime s'étant avérées tératogènes chez l'animal, leur utilisation au cours de la grossesse doit être par principe exclue.

En cas de prise de sulfamidés au cours du dernier trimestre de la grossesse, il existe la possibilité d'un ictère nucléaire chez le nouveau-né.

Les deux composants de Bactrim sont retrouvés dans le lait maternel à des concentrations faibles qui ne comportent virtuellement aucun risque pour l'enfant.

Interactions: L'administration concomitante de Bactrim et des substances ou groupes de substances mentionnés ci-après pourrait entraîner une interaction médicamenteuse significative au plan clinique.

Interaction entre sulfaméthoxazole et:

Sulfamides hypoglycémisants (surtout tolbutamide): risque d'hypoglycémie (déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques).

Phénytoïne: augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (augmentation de la demi-vie plasmatique et diminution de la clairance).

Anticoagulants oraux (warfarine): augmentation de leurs effets et du risque hémorragique (déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques).

Diurétiques (thiazidiques principalement): chez le sujet âgé, augmentation possible du risque d'effets hématologiques (thrombocytopénie et purpura).

Méthotrexate: augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate jusqu'à des valeurs toxiques (déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques).

Méthénamine: risque de cristallisation du sulfamide dans les reins (résultant de l'acidification des urines).

Interaction entre triméthoprime et:

Pyriméthamine ou méthotrexate: risque d'anémie mégalo-blastique lié à une carence en acide folique.

Cyclosporine: augmentation de la créatinémie avec diminution possible des taux circulants de cyclosporine.

Interactions avec les examens paracliniques.

La triméthoprime peut interférer avec le dosage de la créatinine plasmatique quand la réaction à l'acide picrique est utilisée.

La conséquence est une surestimation de l'ordre de 10 %.

La triméthoprime peut interférer avec le dosage plasmatique du méthotrexate réalisé par la méthode de liaison compétitive aux protéines et utilisant la dihydrofolate réductase comme protéine de liaison. Il n'y a pas d'interférence lorsque le méthotrexate est mesuré par une méthode radio-immunologique.

Interaction avec la prise de contraceptifs oraux.

Des cas isolés et peu documentés d'échecs de la contraception orale ont été attribués à l'utilisation concomitante du co-trimoxazole.

Surdosage:

Intoxication aiguë.

Des cas d'ingestion d'une dose massive de Bactrim ayant donné lieu à une intoxication aiguë mortelle n'ont pas été décrits.

Une intoxication par les sulfamides entraîne les symptômes suivants: anorexie, coliques, nausées, vomissements, vertiges, céphalées, somnolence, perte de conscience. Pyrexie, hématurie et apparition de cristaux dans l'urine peuvent s'observer. Une dyscrasie sanguine et un ictère peuvent se manifester tardivement.

Une intoxication par la triméthoprime entraîne les symptômes suivants: nausées, vomissements, vertiges, céphalées, syndrome dépressif, confusion, hypoplasie de la moelle osseuse.

Conduite à tenir: lavage gastrique en cas d'ingestion, diurèse forcée, contrôle de la formule sanguine et surveillance sanguine appropriée, y compris les électrolytes sanguins. Si une dyscrasie sanguine significative ou un ictère devait apparaître, un traitement spécifique de ces complications sera instauré.

L'acidification des urines favorise l'élimination de la triméthoprime tandis que l'alcalinisation des urines diminue son excrétion et augmente celle du sulfaméthoxazole libre.

Intoxication chronique.

L'utilisation de Bactrim à fortes doses et/ou pendant des périodes prolongées pourrait entraîner une hypoplasie de la moelle osseuse se manifestant par une thrombocytopénie, une leucopénie et/ou une anémie mégalo-blastique. En cas de signes de dépression médullaire, on procédera à l'administration d'acide folinique (3 - 6 mg/jour) jusqu'à restauration d'une hématopoïèse normale.

Conservation: Conserver à température ambiante (15° C - 25° C).

Validité: La date de péremption est imprimée sur l'emballage après les lettres EX; les deux premiers chiffres indiquent le mois, les deux derniers chiffres indiquent l'année. La date de péremption est le premier jour du mois indiqué.

Délivrance: Délivrance soumise à prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice: 28.04.1997.

Prix: 20 comp.: 172 F. (B) / 10 comp. Forte: 172 F. (B) / 30 comp. Forte: 370 F. (B) / 100 ml sirop: 124 F. (B).

R/