

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COTRIMOXAZOLE 480mg, comprimé
COTRIMOXAZOLE FORT 960mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

	COTRIMOXAZOLE 480mg	COTRIMOXAZOLE FORT 960mg
Sulfaméthoxazole	400 mg	800 mg
Triméthoprime	80 mg	160 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

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 rubrique 5.1).

TOUT PARTICULIÈREMENT

- Traitement curatif :

- Des infections à *Pneumocystis carinii*;
- Des infections uro-génitales de l'homme, notamment les prostatites.

- Prévention des infections à *Pneumocystis carinii*, 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 moelle 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 ;
- Des otites et sinusites, mais uniquement après documentation bactériologique ;
- 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

COTRIMOXAZOLE 480mg. comprimé

La posologie habituelle est de 2 comprimés toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises en cas d'infections sévères.

Cas particuliers :

- Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans: 6 comprimés en prise unique.
- Traitement des infections à *Pneumocystis carinii* : 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 carinii* : d'une façon générale, notamment chez les sujets infectés par le VIH, 1 comprimé par jour.
 - Chez les greffés de moelle osseuse : 2 comprimés 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 2 comprimés par jour à 2 comprimés 3 fois par semaine.

COTRIMOXAZOLE FORT 960mg. comprimé

La posologie habituelle est de 1 comprimé toutes les 12 heures. Elle peut atteindre 3 comprimés par jour en 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 carinii* : 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 carinii* : 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 moelle 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/mn: posologie normale.

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

Clairance de la créatinine < 15 ml/mn : n'utiliser le produit qu'en cas d'hémodialyse. La posologie usuelle est alors réduite de moitié, administrée après dialyse; une vérification régulière des concentrations plasmatiques est recommandée.

Mode d'administration

VOIE ORALE.

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 nouveau-nés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques.
- Pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois.
- 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.

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ :

- 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

Mises en garde spéciales

- La gravité éventuelle des accidents doit faire pondérer le bénéfice thérapeutique attendu par le risque encouru.
- Les manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

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). 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 triméthoprim-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 triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est pas recommandée en cas d'anémie macrocytaire.

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

Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), 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 de la kaliémie est nécessaire chez certains patients à risque (insuffisants rénaux, patients infectés par le VIH, patients recevant de fortes doses de triméthoprim, sujets âgés), ce d'autant qu'ils reçoivent 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.

Interférences biologiques (examens paracliniques)

Le triméthoprim 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 triméthoprim-sulfaméthoxazole, et plus spécifiquement le triméthoprim, 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).

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

Associations contre-indiquées

+ 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.

Associations déconseillées

+ Phénytoïne

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.

+ Hyperkaliémiants-triméthoprime

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 inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments suscités. En conséquence, leur coprescription est déconseillée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Zidovudine

Augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase. Contrôle plus fréquent de l'hémogramme.

+ Chlorpropamide, tolbutamide

Hypoglycémie sévère. Mécanisme invoqué: déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques. Prévenir le malade et renforcer l'autosurveillance sanguine. Adapter éventuellement la posologie des sulfamides hypoglycémisants pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.

+ 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 folinique (injections IM régulières)

+ Warfarine (et par extrapolation, autres anticoagulants oraux)

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et durisque hémorragique. Mécanisme invoqué: déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques. Surveillance du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine

Augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine.

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. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'association sulfaméthoxazole /triméthoprime au cours du premier trimestre de la grossesse.

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation peut être envisagée si besoin.

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

Le recul clinique et les données publiées sur un effectif encore limité de patientes ne mettent en évidence aucune augmentation de fréquence globale des malformations ou de troubles néonataux.

Deux études récentes évoquent cependant une possibilité d'atteintes spécifiques touchant le tube neural et le cœur, en cas d'exposition au cours des trois mois suivant les dernières règles.

Le mécanisme d'action incriminé serait celui d'une interférence avec les folates. Ces résultats doivent être confirmés et ne justifient pas à eux seuls de conseiller une interruption de grossesse.

Néanmoins, si l'association sulfaméthoxazole-triméthoprine est utilisée en début de grossesse une supplémentation en acide folique peut être proposée pendant la durée du traitement, sans évaluation à ce jour de son efficacité dans la prévention des anomalies évoquées.

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

Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec cette association lors de l'administration à proximité de l'accouchement. Cet effet a été signalé avec certains sulfamides à demi-vie longue, ce qui n'est pas le cas du sulfaméthoxazole.

Allaitement

L'association triméthoprine-sulfaméthoxazole passe dans le lait maternel.

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.

Avec les sulfamides à demi-vie longue, des ictères nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né.

En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué lorsque le nouveau-né a moins d'un mois. Au delà de cet âge, l'allaitement est déconseillé.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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.

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

Manifestations cutanées

Eruption cutanée prurigineuse, urticaire.

Ces manifestations sont généralement modérées et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

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

Troubles digestifs

Nausées, vomissements, épigastralgies, diarrhées.

Colite pseudomembraneuse.

Des cas de pancréatite ont été rapportés avec l'association triméthoprine-sulfaméthoxazole; dont un tiers chez des patients immunodéprimés (greffe, VIH, SIDA).

Troubles hépatiques

Hépatite essentiellement cholestatique, augmentation des transaminases et de la bilirubine.

Manifestations hématologiques

Les cas de thrombopénie, 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.

Troubles du système urinaire

Des cas d'altération de la fonction rénale, de néphropathie interstitielle, d'augmentation isolée de la créatinine sérique, et de cristallurie ont été signalés.

Manifestations neurologiques

Neuropathies (y compris neuropathie périphérique et paresthésie). De rares cas de méningite aseptique, ou de symptômes pseudo-méningés, d'ataxie, de convulsions, de vertige, et de tremblements ont été signalés.

D'exceptionnels cas d'uvéite ont été décrits.

Troubles du système musculo-squelettique

De rares cas d'arthralgies et de myalgies, et des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés.

Troubles métaboliques

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés sous l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole:

- Soit aux doses habituelles en cas de trouble sous-jacent du métabolisme potassique, d'insuffisance rénale, ou de prise de médicaments hyperkaliémisants. Une surveillance étroite de la kaliémie est alors justifiée;
- Soit à fortes doses, telles qu'utilisées dans le traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Dans ces cas, l'augmentation de la kaliémie a été progressive et réversible à l'arrêt du traitement. Des cas d'hyponatrémie et d'acidose métabolique ont été signalés. De rares cas d'hypoglycémie ont été observés chez des patients non diabétiques. Ils apparaissent habituellement après quelques jours de traitement.

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

La fréquence des effets indésirables, en particulier cutanés, hyperthermie, leucopénie, augmentation des transaminases et hyperkaliémie à dose élevée, est plus importante.

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

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

ASSOCIATION DE SULFAMIDE ET TRIMETHOPRIME

(J: anti-infectieux)

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

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim 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 :

Triméthoprim - sulfaméthoxazole : $S \leq 2 \text{ mg/l}$ et $R > 8 \text{ mg/l}$

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	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Entérocoques	
<i>Listeria</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	5 - 40 %
<i>Streptococcus</i>	5 - 20 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 - 50 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Citrobacter freundii</i>	10 - 40 %
<i>Enterobacter</i>	10 - 40 %
<i>Escherichia coli</i>	5 - 30 %
<i>Haemophilus</i>	5 - 15 %
<i>Klebsiella</i>	10 - 40 %
<i>Morganella</i>	10 - 20 %
<i>Pasteurella</i>	
<i>Proteus</i>	20 - 40 %
<i>Salmonella</i>	
<i>Shigella</i>	
Anaérobies	
<i>Peptostreptococcus</i>	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Autres	
<i>Mycobacterium</i> (sauf <i>tuberculosis</i> , <i>avium</i> , <i>intracellulare</i>)	
<i>Borrelia</i>	
<i>Isospora belli</i>	
<i>Pneumocystis carinii</i>	
Spirochètes	
<i>Toxoplasma</i>	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
<i>Pseudomonas</i>	

L'association sulfamides-triméthoprine 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 triméthoprine-sulfamide pour les entérobactéries et staphylocoques.

En revanche, vis à vis des bactéries naturellement résistantes au triméthoprine (*Nocardia*, *Stenotrophomonas*, *Neisseria*) le rapport optimal doit être de 1/1 ou 2/1 triméthoprine-sulfamide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

La demi-vie du sulfaméthoxazole est de 9 - 11 heures et celle du triméthoprim 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 triméthoprim.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim traversent le placenta.

Situations cliniques particulières:

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 triméthoprim et du sulfaméthoxazole sont augmentées et nécessitent un ajustement de la dose administrée.

Métabolisme

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 triméthoprim principalement sous forme non métabolisée ainsi que métabolisée (25 % environ); certains dérivés seraient bactériologiquement actifs.

Excrétion

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 triméthoprim). Une partie est excrétée par la bile ou les concentrations sont proches des concentrations plasmatiques mais, étant donné la réabsorption intestinale, seule une faible fraction de triméthoprim (4 %) est éliminée dans les fèces.

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprim sont hémodialysables.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylcellulose calcique, Polyvidone, Cellulose microcristalline, Stéarate de Magnésium, Carboxyméthylamidon sodique, Silice colloïdale hydratée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés 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

LABORATOIRE BAILLY-CREAT
Chemin de Nuisement
ZI des 150 Arpents
28509 VERNOUILLET

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2010

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I