Bactrim® 10177407

Bactrim® 10177407

Bactrim®

Roche

Sulfamethoxazole + trimethoprim

Composition

Active substances:
Trimethoprim (TM) and sulfamethoxazole (SMZ). The combination of the two active substances TM and SMZ has established itself under the name co-trimoxazole.

Excipients:
Bactrim tablets:
Excipients for tablets.

Bactrim Forte tablets:
Excipients for tablets.

Bactrim syrup for children:
Flavouring agents: ethyl vanillin, vanillin and others; preservatives: E216, E218; excipients for suspension.

Pharmaceutical form and quantity of active substance per unit

Bactrim tablets:
white scored tablets, 80 mg TM and 400 mg SMZ.

Bactrim Forte tablets:
beige-white scored tablets, 160 mg TM and 800 mg SMZ.

Bactrim syrup for children:
oral suspension, 40 mg TM and 200 mg SMZ/5 ml.

Indications and potential uses

Infections due to co-trimoxazole-sensitive organisms, such as:
Upper and lower respiratory tract and ear infections: acute exacerbations of chronic bronchitis, bronchiectasis, pneumonia (including *Pneumocystis carinii* pneumonia), sinusitis, otitis media.
Urogenital infections: acute and chronic cystitis, pyelonephritis, urethritis, prostatitis.
Gastrointestinal infections including typhoid and paratyphoid fever (including treatment of chronic carriers) and cholera (as an adjunct to fluid and electrolyte replacement).
Other bacterial infections due to sensitive organisms: acute brucellosis, nocardiosis, mycetoma (except when caused by true fungi), South American blastomycosis *(Paracoccidioides brasiliensis)*.
In osteomyelitis as a last-line drug (e.g. when vancomycin is contraindicated), for multiresistant organisms shown to be sensitive to co-trimoxazole.
Official recommendations on the appropriate use of antibiotics should be followed, especially usage recommendations to prevent the increase in antibiotic resistance.

Dosage and administration

Standard dosage
Bactrim is administered every 12 hours. Adults and children over 12 years are generally treated with tablets or Forte tablets, children under 12 years with syrup for children.

Table 1 Usual dosage for adults and children over 12 years of age

	Tablets		Forte tablets	
	morning	evening	morning	evening
Standard dosage	2	2	1	1
Minimum dosage and dosage for long-term therapy (more than 14 days)	1	1	½	½
High dosage (for severe cases)	3	3	1 ½	1 ½

Table 2 Usual dosage for children up to 12 years of age

	Syrup number of measuring spoons – every 12 hours
6 weeks to 5 months	½ (2.5 ml)
6 months to 5 years	1 (5 ml)
6 years to 12 years	2 (10 ml)

The pediatric doses shown in Table 2 are approximately equivalent to a daily dose of 6 mg TM and 30 mg SMZ per kg body weight. In severe infections the dosage for children may be increased by 50%.

Special dosage instructions
Acute uncomplicated urinary tract infections
For treatment of women with acute uncomplicated urinary tract infections, a single dose of 2–3 Forte tablets is recommended. These are best taken in the evening after a meal or before going to bed.

Patients with Pneumocystis carinii *pneumonia*
The recommended dosage is up to 20 mg TM per kg and 100 mg SMZ per kg orally per 24 hours, given in equal divided doses every 6 hours for 14 days. Table 3 below is a general guideline for the upper dosage limit, based on body weight in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia:

Table 3

Body weight (kg)	Dose – every 6 hours		
	Measuring spoons of syrup	Tablets	Forte tablets
8	1 (5 ml)	-	-
16	2 (10 ml)	1	-
24	3 (15 ml)	1½	-
32	4 (20 ml)	2	1
40	5 (25 ml)	2½	-
48	6 (30 ml)	3	1½
64	8 (40 ml)	4	2
80	10 (50 ml)	5	2½

Pneumocystis carinii *pneumonia prophylaxis*
The recommended dosage for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adolescents and adults is 1 Forte tablet 3 times weekly or 1 standard tablet daily. (For a comparison of the two options, see under *Properties and effects*, *Clinical efficacy*.)
For children, the recommended dosage for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia is 150 mg/m²/day of TM and 750 mg/m²/day of SMZ orally, divided into two equal daily doses on three consecutive days per week. The maximum daily dose should not exceed 320 mg of TM and 1600 mg of SMZ.
The following table is a general guideline for achieving the recommended dosage, based on body surface area (BSA), for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children.

Table 4

Body surface area (m^2)	Dose – every 12 hours	
	Measuring spoons of syrup	Tablets
0.26	½ (2.5 ml)	
0.53	1 (5 ml)	½
1.06	2 (10 ml)	1

The optimum prophylactic dosage has not been determined.

Patients with nocardiosis
The recommended dosage for adults with nocardiosis is 3–4 Forte tablets daily for at least 3 months. This dosage recommendation should be adapted to the patient's age, weight and renal function, and to the severity of the disease. There have been reports of long-term treatment for 18 months.

Patients with renal impairment
Dose recommendation for patients with renal impairment:

Table 5

Creatinine clearance	Recommended dosage schedule
>30 ml/min	Standard dosage
15–30 ml/min	Half the standard dosage
<15 ml/min	Use not recommended

Hemodialysis patients
When Bactrim is indicated in hemodialysis patients, it should be given the first time at the standard dose, then at half or a third of the standard dose every 24–48 hours. The serum concentration of the drug should be monitored and the dosage adjusted accordingly.

Method and duration of use
Bactrim is best taken with plenty of fluid after a meal.
In acute infections treatment with oral Bactrim should continue for at least 5 days.

Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances, to sulfonamides or trimethoprim, or to any of the constituent excipients.
- Marked parenchymal liver disease.
- Severe renal impairment (creatinine clearance <15 ml/min) unless TM and SMZ plasma concentrations can be determined repeatedly.
- Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency.
- Use in premature infants or neonates during the first 6 weeks of life, as this may increase the risk of kernicterus.
- Use in the last trimester of pregnancy (see *Pregnancy and lactation*).
- Combination with dofetilide (see *Interactions*).

Warnings and precautions

Bactrim should be used with caution in patients with a history of allergy or bronchial asthma.
Depending on dosage and duration of treatment, there is an increased risk of severe adverse reactions in elderly patients, in patients with complicating conditions such as renal and/or hepatic impairment, and in patients concomitantly receiving other medicinal products. Fatal outcome, though rare, has been reported in connection with adverse reactions such as blood dyscrasias, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and fulminant liver necrosis.
Other than in exceptional cases, Bactrim should not be given to patients with serious blood dyscrasias. The product has occasionally been administered to patients receiving cytotoxic agents for the treatment of leukemia, without evidence of any adverse effect on the bone marrow or peripheral blood.
Owing to the possibility of hemolysis, Bactrim should not be given to patients with G6PD deficiency or certain hemoglobinopathies (Hb-Zurich, Hb-Cologne) unless absolutely essential, and then only in minimal doses.
Treatment should be discontinued immediately at the first appearance of skin rash or any other serious adverse reaction.
In order to minimise the risk of adverse reactions, the duration of treatment with Bactrim should be as short as possible, particularly in elderly patients. In renal impairment, dosage should be adjusted as described in the *Special dosage instructions*.
Severe persistent diarrhea during or after treatment may be indicative of pseudomembranous colitis, which requires immediate treatment. In such cases, Bactrim should be discontinued, and appropriate diagnostic and therapeutic measures initiated (e.g. oral vancomycin 250 mg 4 times daily). Antiperistaltic drugs are contraindicated.
If Bactrim is given over a prolonged period, regular blood counts are required. If a significant reduction in the count of any formed blood element to below normal levels is noted, Bactrim should be discontinued.
Urine and renal function should be monitored during long-term treatment, especially in patients with renal impairment.
An adequate fluid intake and diuresis should be ensured during treatment in order to prevent crystalluria.
Since Bactrim, like other antibiotics, can reduce the effect of oral contraceptives, female patients should be advised to take additional contraceptive measures during Bactrim treatment.
Prolonged treatment with Bactrim can lead to overgrowth of non-sensitive organisms and fungi. Appropriate treatment should be initiated immediately in the event of superinfection.
Caution is indicated in patients with porphyria or thyroid dysfunction.
In elderly patients or patients with renal impairment, hematological changes indicative of folic acid deficiency may occur. These can be reversed by folinic acid therapy.
Caution is indicated in patients with an additional risk factor for folic acid deficiency, e.g. treatment with phenytoin or other folic acid antagonists, malnutrition.
Cases of pancytopenia have been reported in patients given the combination of trimethoprim and methotrexate (see *Interactions*).
Trimethoprim has been found to have an adverse effect on phenylalanine metabolism. However, this has no relevance to patients with phenylketonuria who adhere to an appropriate diet.
"Slow acetylators" may be at increased risk for idiosyncratic reactions to sulfonamides.

Interactions

Pharmacokinetic interactions
Trimethoprim is an inhibitor of the Organic Cation Transporter 2 (OCT2) and a weak inhibitor of CYP2C8. Sulfamethoxazole is a weak inhibitor of CYP2C9. Increased digoxin blood levels can occur with concomitant co-trimoxazole therapy, especially in elderly patients.

When administered at the standard doses, co-trimoxazole prolonged phenytoin half-life by 39% and decreased phenytoin clearance by 27%. Patients receiving phenytoin should be observed for signs of phenytoin toxicity.
Patients receiving sulfonylurea derivatives (e.g. glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide and tolbutamide) or repaglinide, rosiglitazone or pioglitazone should be monitored regularly for hypoglycemia.
The efficacy of tricyclic antidepressants may be reduced if these are administered concurrently with co-trimoxazole.
Sulfonamides, including sulfamethoxazole, can displace methotrexate from plasma protein binding sites and impair the renal transport of methotrexate, thus increasing free methotrexate concentration and effect.
Co-trimoxazole may influence the required dose of oral antidiabetic agents.
Like other antibiotics, Bactrim can reduce the efficacy of oral contraceptives. Female patients should therefore be advised to take additional contraceptive measures during Bactrim treatment.

Observed interactions
An increased incidence of thrombocytopenia with purpura has been observed in elderly patients concurrently receiving certain diuretics, primarily thiazides. Platelets should therefore be monitored regularly in patients using diuretics.

Coadministration with co-trimoxazole may increase systemic exposure to drugs metabolised primarily by CYP2C9, e.g. coumarins (warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon), phenytoin and sulfonylurea derivatives (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide and tolbutamide).
Coagulation should be monitored in patients treated with coumarins.
Reversible deterioration of renal function has been observed in patients treated with co-trimoxazole and ciclosporin following renal transplantation.
Cases of pancytopenia have been reported in patients given the combination of trimethoprim and methotrexate (see *Warnings and precautions*). Trimethoprim has a low affinity for human dihydrofolate reductase, but may increase the side effects of methotrexate, especially in the presence of risk factors such as old age, hypoalbuminemia, impaired renal function and decreased bone marrow reserve, and in patients receiving high doses of methotrexate.
At-risk patients should be treated with folic acid or calcium folinate to counteract the effects of methotrexate on hematopoiesis (rescue).
Isolated reports suggest that patients receiving pyrimethamine-containing preparations as malaria prophylaxis in doses exceeding 25 mg pyrimethamine weekly may develop megaloblastic anemia if co-trimoxazole is prescribed concurrently.
Zidovudine and, to a lesser extent, co-trimoxazole induce hematological abnormalities. Hence, there is potential for an additive pharmacodynamic effect. Monitoring for hematological toxicity, combined if necessary with dosage adjustment, is therefore recommended when coadministering co-trimoxazole and zidovudine.
Co-administration with azathioprine or mercaptopurine may increase the risk of hematological adverse events, particularly in patients who receive co-trimoxazole for an extended period or who are at increased risk of folic acid deficiency. Alternatives to co-trimoxazole should therefore be considered for patients receiving azathioprine or mercaptopurine. If co-trimoxazole is used in combination with azathioprine or mercaptopurine, patients should be monitored for hematological toxicity.
Due to the potassium-sparing effects of co-trimoxazole, caution is required when it is coadministered with other agents that increase serum potassium, such as angiotensin converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Frequent monitoring of serum potassium is advised, particularly in patients with underlying potassium disorders, renal insufficiency or those receiving a high dose of co-trimoxazole.
Coadministration with co-trimoxazole may increase systemic exposure to drugs transported by OCT2, e.g. dofetilide, amantadine and memantine.
Co-trimoxazole must not be used in combination with dofetilide (see *Contraindications*).
There is evidence that TM inhibits renal excretion of dofetilide. Co-administration of trimethoprim 160 mg in combination with sulfamethoxazole 800 mg twice daily and dofetilide 500 µg twice daily for 4 days increased the area under the concentration-time curve (AUC) of dofetilide by 103% and the peak plasma concentration (C_{max}) by 93%. Dofetilide may cause QT interval prolongation with serious ventricular arrhythmias, including torsades de pointes, which are directly related to the plasma concentration of dofetilide.
Patients receiving amantadine or memantine may be at increased risk of neurological adverse events such as delirium and myoclonus. Toxic delirium has been reported after coadministration of Bactrim and amantadine.
Coadministration with co-trimoxazole may increase systemic exposure to drugs metabolised primarily by CYP2C8, e.g. paclitaxel, amiodarone, dapsone, repaglinide, rosiglitazone and pioglitazone.
Paclitaxel and amiodarone have a narrow therapeutic index. An alternative antibiotic is therefore recommended in patients treated with paclitaxel or amiodarone.
Both dapsone and co-trimoxazole can cause methemoglobinuria. Patients receiving dapsone in combination with co-trimoxazole should be monitored for methemoglobinuria. Alternative therapies should be considered if possible.

Pharmacodynamic interactions and interactions of undefined mechanism
Coadministration with clozapine, a drug with substantial potential for inducing agranulocytosis, should be avoided.

Pregnancy and lactation

Pregnancy
Bactrim should not be used in pregnancy unless it is clearly necessary, since both TM and SMZ cross the placental barrier and may thus interfere with fetal folic acid metabolism.
In animal experiments, very high doses of co-trimoxazole induced malformations typical of folic acid antagonism.
On the basis of studies in pregnant women, literature reviews and spontaneous reports of malformations, co-trimoxazole appears to present no significant risk of teratogenicity in humans.
Supplementary folic acid (5 mg/day) is recommended for pregnant women who require Bactrim treatment. Bactrim should be avoided as far as possible during the last trimester, as it can increase the risk of kernicterus in the neonate (see *Pharmacokinetics, Distribution)*.

Lactation
Both TM and SMZ pass into breast milk. Although the amount of drug ingested by a breast-fed infant is extremely small, the benefit to the mother should be carefully weighed against the risk to the infant (kernicterus, hypersensitivity) (see *Contraindications and Pharmacokinetics, Distribution*).

Effects on ability to drive and use machines

Bactrim has no direct effects on the ability to drive or operate machinery. However, undesirable effects are possible that could impair these abilities, in some cases severely (see *Undesirable effects*).

Undesirable effects

The main undesirable effects are skin reactions and mild gastrointestinal upsets, which occurred in approximately 5% of treatment periods.
The following undesirable effects were reported (arranged by frequency and MedDRA system organ classes): "Very common" (≥1/10), "common" (≥1/100, <1/10), "uncommon" (≥1/1000, <1/100), "rare" (≥1/10,000, <1/1000), "very rare" (<1/10,000).

Infections and infestations
Very rare: Fungal infections such as candidiasis.

Blood and lymphatic system
Rare: Leukopenia, granulocytopenia, thrombocytopenia.
Very rare: Agranulocytosis, anemia (megaloblastic, immunohemolytic, aplastic), methemoglobinemia, pancytopenia. Most of the observed hematological changes were mild, asymptomatic and reversible on discontinuing the product.

Immune system disorders
Very rare: Allergic reactions such as fever, angioedema, anaphylactoid reactions and serum sickness, periarteritis nodosa, allergic myocarditis.

Metabolic and nutritional disorders
Very common: Increase in serum potassium level: High-dose TM as used in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia induces a progressive but reversible increase in serum potassium concentration in a substantial proportion of patients. In patients with disorders of potassium metabolism or renal insufficiency or given drugs that induce hyperkalemia, TM can cause hyperkalemia very frequently (in up to over 60% of patients), even at the recommended doses. Close monitoring of serum potassium should be ensured in these patients.

Hyponatremia.
Hypoglycemia in non-diabetic patients, usually occurring in the first few days of treatment. Patients with renal dysfunction, liver disease or malnutrition and those receiving high doses of TM-SMZ are at particular risk.

Psychiatric disorders
Very rare: Hallucinations. Delirium and psychosis, particularly in elderly patients.

Nervous system
Very rare: Neuropathy (including peripheral neuritis and paresthesia), uveitis. Aseptic meningitis or meningitis-like symptoms, ataxia, convulsions, vertigo, tinnitus.

Respiratory tract
Very rare: Pneumonitis with eosinophilic infiltration.

Gastrointestinal disorders
Common: Nausea (with or without vomiting).
Rare: Stomatitis, glossitis, diarrhea.
Very rare: Pseudomembranous enterocolitis, acute pancreatitis in severely ill patients.

Hepatobiliary system
Very rare: Elevated transaminases and bilirubin, hepatitis, cholestasis, hepatic necrosis, vanishing bile duct syndrome.

Skin
Common: Rashes. These side effects are generally mild and rapidly reversible after withdrawal of the drug.
Like many other medicinal products that contain sulfonamides:
Very rare: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), purpura, Henoch-Schoenlein purpura, photosensitivity.

Musculoskeletal system
Very rare: Arthralgia, myalgia, rhabdomyolysis.

Kidneys and urinary tract
Very rare: Renal impairment and failure, interstitial nephritis, elevated blood urea nitrogen (BUN), elevated serum creatinine, crystalluria. Sulfonamides, including Bactrim, can increase diuresis, particularly in patients with cardiac edema.

Undesirable effects in HIV-infected patients
HIV-infected patients with frequent comorbidities and their treatments usually receive longer prophylaxis or treatment of *Pneumocystis carinii (Pneumocystis jirovecii)* pneumonia with higher doses of Bactrim. Apart from a small number of additional side effects, the side effect profile in these patients is similar to that in the non-HIV-infected general population. However, certain side effects occur more frequently (in about 65%) and are often more severe, necessitating interruption or cessation of Bactrim therapy in 20–25% of patients.
The following undesirable effects, in particular, have been observed additionally or with greater frequency:

Blood and lymphatic system
Very common: Mainly neutropenia, but also anemia, leukopenia, granulocytopenia and thrombocytopenia.
Very rare: Agranulocytosis.

Immune system disorders
Very common: Fever, usually in association with skin rashes.
Very rare: Allergic reactions such as angioedema, anaphylactoid reactions and serum sickness.

Metabolic and nutritional disorders
Very common: Hyperkalemia. Close monitoring of serum potassium should be ensured in these patients.
Uncommon: Hyponatremia, hypoglycemia.

Psychiatric disorders
Very rare: Acute psychosis.

Nervous system
Very rare: Neuropathy (including peripheral neuritis and paresthesia), hallucinations, uveitis. Aseptic meningitis or meningitis-like symptoms, ataxia, convulsions, Parkinson-like resting tremor, sometimes combined with apathy, ankle clonus and broad-based gait. Vertigo, tinnitus.

Respiratory tract
Very rare: Pneumonitis with eosinophilic infiltration.

Gastrointestinal disorders
Very common: Anorexia, nausea with or without vomiting and diarrhea.
Rare: Stomatitis, glossitis.
Very rare: Pancreatitis.

Hepatobiliary system
Common: Liver enzyme/transaminase elevation, cholestatic jaundice.
Very rare: Sometimes severe hepatitis.

Skin
Very common: Maculopapular rash that eventually causes itching and is rapidly reversible after withdrawal of the drug, usually with pruritus.
Rare: Photosensitivity.
Very rare: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), Henoch-Schoenlein purpura.

Musculoskeletal system
Very rare: Arthralgia, myalgia, rhabdomyolysis.

Kidneys and urinary tract
Uncommon: Renal impairment, azotemia, elevated serum creatinine, crystalluria.
Very rare: Sulfonamides, including Bactrim, can increase diuresis, particularly in patients with cardiac edema.

Overdosage

Symptoms
In *acute* overdosage the following signs and symptoms may occur: nausea, vomiting, headache, vertigo, dizziness, mental and visual disturbances; crystalluria, hematuria and anuria can occur in severe cases.
In *chronic* overdosage: bone marrow depression manifested as thrombocytopenia, leukopenia or other blood dyscrasias due to folic acid deficiency.

Management
Depending on the signs and symptoms, the following measures should be considered: avoidance of further absorption, acceleration of renal elimination by forced diuresis (alkalinisation of the urine accelerates the elimination of SMZ), hemodialysis (N.B.: peritoneal dialysis is ineffective), monitoring of blood count and electrolytes. If a significant blood dyscrasia or jaundice occurs, specific therapy should be instituted for these complications. Calcium folinate, 3–6 mg i.m. for 5–7 days, may be given to counteract the effect of TM on hematopoiesis.

Properties and effects

ATC code: J01EE01.

Mechanism of action/Pharmacodynamics
Bactrim contains two active ingredients acting synergistically by blockade of two enzymes that catalyse successive steps in the biosynthesis of folinic acid in the microorganism. This mechanism usually results in bactericidal activity *in vitro* of co-trimoxazole at concentrations at which the individual substances are only bacteriostatic. In addition, co-trimoxazole is often effective against organisms that are resistant to one of the two components. Furthermore, the risk of development of widespread resistance is minimised by this dual action.
The antibacterial action of co-trimoxazole *in vitro* covers both gram-positive and gram-negative pathogens including the following organisms, though sensitivity can depend on geographical area:

Generally sensitive organisms (MIC_{90} ≤2 mg/l [TM]; ≤38 mg/l [SMZ])
Cocci: *Moraxella catarrhalis.*
Gram-negative rods: *Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, other *Citrobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, other *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, other *Serratia* spp., *Yersinia enterocolitica*, other *Yersinia* spp., *Vibrio cholerae.*
Miscellaneous gram-negative rods: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Burkholderia pseudomallei.*
Based on clinical experience, the following organisms have also to be considered as sensitive: *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Pneumocystis carinii, Cyclospora cayetanensis.*

Partially sensitive organisms (MIC_{90} = 4 mg/l [TM]; = 76 mg/l [SMZ])
Cocci: *Staphylococcus aureus* (methicillin-sensitive and methicillin-resistant), *Staphylococcus* spp. (coagulase-negative), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-sensitive, penicillin-resistant).
Gram-negative rods: *Haemophilus influenzae* (β-lactamase-positive, β-lactamase-negative), *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, other *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (formerly *Xanthomonas maltophilia*).
Miscellaneous gram-negative rods: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (especially *A. baumanii*), *Aeromonas hydrophila*.

Resistant organisms (MIC_{90} ≥8 mg/l [TM]; ≥152 mg/l [SMZ])
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas aeruginosa, Mycoplasma spp., *Mycobacterium tuberculosis, Shigella* spp., *Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Bacteroides*, other strictly anaerobic organisms.
The local prevalence of resistance to co-trimoxazole among bacteria relevant to the infection treated should be known when Bactrim is prescribed on an empirical basis.
In infections due to moderately sensitive organisms, sensitivity testing should be performed in order to exclude resistance.
Sensitivity to co-trimoxazole can be determined by standardised methods such as the disk or dilution tests recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). The following sensitivity criteria are recommended by the CLSI:

Table 6

	Disk test*, diameter of inhibition zone (mm)	Dilution test **, MIC (mg/l) TM + SMZ
Sensitive	≥16	≤2 + ≤38
Partially sensitive	11–15	4 + 76
Resistant	≤10	≥8 + ≥152

* Disk: 1.25 µg TM and 23.75 µg SMZ
** TM and SMZ in a ratio of 1 to 19

Development of resistance, cross-resistance
Resistance to co-trimoxazole develops only rarely during treatment.
Cross-resistance exists between all sulfonamides; cross-resistance to chemically unrelated antibiotics does not develop as a result of acquisition of resistance to co-trimoxazole.

Synergism, antagonism
There is marked synergism between sulfamethoxazole and trimethoprim.
This synergism generally exists even when resistance to one of the two components is present.

Clinical efficacy
The clinical efficacy of Bactrim in the commonest approved indications (see *Indications and potential uses*) has been demonstrated in numerous clinical studies.
This applies in particular to prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (former name: *Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP) in HIV-infected patients:
A Dutch randomised study with a median follow-up of one year compared Bactrim tablets (80/400 mg) with Bactrim Forte tablets (160/800 mg) in 260 HIV-infected patients with CD4 cell counts below 200 cells/µl and no history of PCP. No patient in either group developed PCP. More undesirable effects requiring withdrawal of TM-SMZ occurred in the group treated with Bactrim Forte (hazard ratio 1.4; 95% confidence interval [CI] 0.95–2.02).
A randomised multicentre study with a median follow-up of approximately two years compared daily with thrice-weekly administration of Bactrim Forte tablets in 2625 HIV-infected patients with CD4 cell counts below 200 cells/µl, some of whom had a history of PCP. Intention-to-treat analysis showed similar annual PCP incidences in the two groups: 3.5 and 4.1 (relative risk 0.82; 95% CI 0.69–1.09).
On-treatment analysis showed a lower PCP risk with daily administration (relative risk 0.59; 95% CI 0.37–0.95). Discontinuation of TM-SMZ due to undesirable effects was more frequent with daily administration (relative risk 2.14; 95% CI 1.73–2.66).

Pharmacokinetics

The clinically relevant pharmacokinetic properties of TM and SMZ are broadly similar.

Absorption
TM and SMZ are absorbed rapidly and almost completely (bioavailability: 80–100 %) in the upper gastrointestinal tract after oral administration. Following a single dose of 160 mg TM + 800 mg SMZ, peak plasma concentrations of 1.5–3 mg/l for TM and 40–80 mg/l for SMZ are reached in 1–4 hours.
If administration is repeated every 12 hours, the steady-state peak plasma concentrations of SMZ and TM are generally 50–100% higher than after a single oral dose. Plasma levels are dose-proportional. The effect of food on the kinetics of the active components of Bactrim has not been investigated. When a trimethoprim suspension is taken on a full stomach, the extent of absorption is less than when taken on an empty stomach, though the rate of absorption was not affected by a standard meal.

Distribution
The volume of distribution of TM is about 1.6 l/kg, and that of SMZ about 0.2 l/kg. TM is 37% and SMZ 62% bound to plasma proteins.
Studies in both animals and man have shown that diffusion of co-trimoxazole into the tissues is good. Large amounts of TM and smaller amounts of SMZ pass from the bloodstream into the interstitial fluid and other extravascular body fluids.
The concentrations of TM and SMZ may be increased in inflamed tissues.
TM and SMZ have been detected in the fetal placenta, cord blood, amniotic fluid and fetal tissues (liver, lungs), indicating that both substances cross the placental barrier. As a rule, fetal TM concentrations are similar to those in the maternal circulation, while fetal levels of SMZ are lower (see *Pregnancy and lactation)*.
Both substances are excreted in breast milk. Concentrations in breast milk are similar to (TM) or lower than (SMZ) those in the maternal plasma (see *Pregnancy and lactation)*.

Metabolism
Approximately 20% of TM undergoes biotransformation. It is not known which cytochrome P450 isoenzymes are involved in the oxidative metabolism of TM.
The principal TM metabolites are 1- and 3-oxides and 3'- and 4'-hydroxy derivatives; some of the metabolites are active. Eighty percent of SMZ is metabolised in the liver, predominantly to its N_4-acetyl derivative (≈40% of the administered dose) and to a lesser extent by glucuronidation. SMZ too is oxidatively degraded. The first oxidation step, which leads to the formation of the hydroxylamine derivative, is catalysed by CYP2C9; the metabolites are inactive.

Elimination
With normal renal function, the half-lives of the two components are very similar (mean of 10 hours for TM and 11 hours for SMZ).
Total clearance levels are around 100 ml/min for TM and 20 ml/min for SMZ.
The elimination half-life of TM in children is approximately half that in adults, while no corresponding significant difference applies to SMZ.
Both substances and their metabolites are eliminated predominantly via the kidneys both by glomerular filtration and by tubular secretion. The concentrations of TM and SMZ in the urine are some 100 and 5 times higher, respectively, than the corresponding plasma levels.
Some two-thirds of administered TM and 14% of administered SMZ is excreted unchanged in the urine .
Some two-thirds of administered TM is excreted unchanged in the urine.
The fraction of an SMZ dose excreted unchanged in the urine ranges from 10 to 30%, depending on urinary pH.
Total plasma clearance of TM corresponds to 1.9 ml/min/kg, and that of SMZ to 0.32 ml/min/kg.
Renal clearance levels are 20–80 ml/min for trimethoprim and 1–5 ml/min for sulfamethoxazole.
Both substances are detected to a slight extent in the feces.

Pharmacokinetics in special patient populations
Children and adolescents
In children aged 1 to 9 years, total plasma clearance of TM is about three times higher than in adults. TM half-life in children is therefore less than half as long as in adults.
Similar observations have also been made for sulfamethoxazole (see Dosage and administration, Children).

Elderly patients
In the elderly, the elimination half-lives of both components are prolonged and appropriate dose adjustment is required.

Renal impairment
In patients with renal impairment, the elimination half-lives of both components are prolonged and appropriate dose adjustment is required.
Intermittent or continuous ambulatory peritoneal dialysis has no significant effect on co-trimoxazole elimination. The dosage of co-trimoxazole in such patients should approximate that in patients with end-stage renal disease (CLcr <3 ml/min). Hemodialysis and hemofiltration remove substantial amounts of TM and SMZ. A 50% increase in co-trimoxazole dose is therefore suggested after every hemodialysis session. The clearance of TM is reduced and its elimination half-life prolonged in children with renal failure (CLcr <30 ml/min). The co-trimoxazole dose in this patient population should therefore be reduced in proportion to the decrease in GFR (see Dosage and administration, Patients with renal impairment).

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of TM and SMZ in patients with moderate or severe hepatic impairment do not differ significantly from those in healthy subjects.
The pharmacokinetics of a single oral dose of TM-SMZ were evaluated in patients with moderate (n = 4) or severe (n = 7) hepatic impairment compared to healthy subjects (n = 13). Apart from an increase in TM elimination half-life by no more than twice the normal value in two patients with severe liver damage, no significant difference in TM or SMZ pharmacokinetics was observed between patients with hepatic impairment and healthy subjects.
Although the kinetics, particularly for TM, are not markedly altered in patients with hepatic impairment, caution is nevertheless indicated when Bactrim is administered at high doses in severe hepatic impairment. Blood level determination and dose adjustment are required with hemodialysis.

Cystic fibrosis patients
TM renal clearance and SMZ metabolic clearance are increased in cystic fibrosis patients. Total plasma clearance is therefore increased, and elimination half-life decreased, with both active substances.

Preclinical data

TM also inhibits folic acid reductase in mammalian cells, but this requires concentrations many orders of magnitude higher than in bacteria. Several studies have shown that high-dose combinations of TM with sulfonamides lead to malformations and embryolethality in rats. Folic acid antagonism evidently exists under these experimental conditions. However, the doses employed were a factor of 10–100 above therapeutic human doses. TM is mutagenic *in vitro*.
SMZ induces thyroid carcinomas in rats. This result appears to be species-specific and is probably of no clinical significance in humans.

Additional information

Influence on diagnostic methods
Co-trimoxazole, particularly the TM component, can interfere with a serum methotrexate assay based on the competitive binding protein technique when a bacterial dihydrofolate reductase is used as the binding protein. No interference occurs, however, if methotrexate is measured by radioimmunoassay.
The presence of TM and SMZ may also interfere with the Jaffé alkaline picrate reaction assay for creatinine, causing values in the normal range to be overestimated by about 10%.

Stability
This medicinal product must not be used after the expiry date (EXP) shown on the container.

Special storage instructions
Do not store above 30ºC.

Packs

Tablets (scored)	20, 100
Forte tablets (scored)	10, 20, 50
Syrup for children	50 ml, 100 ml

This is a medicament
A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

Medicine: keep out of reach of children

Council of Arab Health Ministers
Union of Arab Pharmacists

Current at August 2015

Roche

Syrup:
Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
by CENEXI SAS, Fontenay-sous-Bois, France

Tablets, Forte tablets:
Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
by Productos Roche S.A. de C.V., Toluca, Mexico

Bactrim®

Roche

Sulfaméthoxazole + triméthoprime

Composition

Principes actifs
Triméthoprime (TM) et sulfaméthoxazole (SMZ). L'association des deux principes actifs de Bactrim, à savoir le TM et le SMZ, est désormais couramment appelée co-trimoxazole.

Excipients
Bactrim, comprimés:
excipients pour comprimés.

Bactrim Forte, comprimés:
excipients pour comprimés.

Bactrim, sirop pour enfants:
aromatisants: éthylvanilline, vanilline et autres; conservateurs: E216, E218; excipients pour suspensions.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Bactrim, comprimés:
comprimés sécables blancs, 80 mg de TM et 400 mg de SMZ.

Bactrim Forte, comprimés:
comprimés sécables beiges, 160 mg de TM et 800 mg de SMZ.

Bactrim, sirop pour enfants:
suspension orale, 40 mg de TM et 200 mg de SMZ/5 ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Infections dues à des germes sensibles au co-trimoxazole, notamment:
infections de l'appareil respiratoire inférieur et supérieur ainsi que des oreilles: exacerbations aigües de bronchite chronique, bronchectasie, pneumonie (y compris pneumonie à *Pneumocystis carinii*), sinusite, otite moyenne.
Infections de l'appareil génito-urinaire: cystite aiguë ou chronique, pyélonéphrite, urétrite, prostatite.
Infections gastro-intestinales, y compris fièvres typhoïde et paratyphoïde (traitement des porteurs chroniques inclus), choléra (à titre complémentaire du traitement hydro-électrolytique substitutif).
Autres infections bactériennes, dans la mesure où elles sont dues à des germes sensibles: brucellose aiguë, nocardiose, mycétome (sauf mycétome fongique), blastomycose sud-américaine (*Paracoccidioides brasiliensis*).
Ostéomyélite: en tant que médicament de dernière intention (lors de contre-indication à la vancomycine, par exemple) en présence de germes multirésistants et de sensibilité avérée au co-trimoxazole.
Les recommandations officielles concernant l'emploi approprié des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations d'emploi destinées à empêcher l'augmentation des résistances aux antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie standard
Bactrim est administré à intervalles de 12 heures. Les adultes et enfants de plus de 12 ans sont généralement traités par des comprimés ou des comprimés Forte, tandis que l'on prescrit habituellement aux enfants de moins de 12 ans le sirop pour enfants.

Tableau 1 Posologie usuelle pour adultes et enfants de plus de 12 ans

	Comprimés		Comprimés Forte	
	matin	soir	matin	soir
Posologie standard	2	2	1	1
Posologie minimale et posologie pour traitement de longue durée (plus de 14 jours)	1	1	½	½
Posologie élevée (pour les cas sévères)	3	3	1 ½	1 ½

Tableau 2 Posologie usuelle pour les enfants jusqu'à 12 ans

	Sirop Nombre de cuillères-mesure – toutes les 12 heures
De 6 semaines à 5 mois	½ (2,5 ml)
De 6 mois à 5 ans	1 (5 ml)
De 6 ans à 12 ans	2 (10 ml)

Les doses pédiatriques présentées dans le Tableau 2 sont approximativement équivalentes à une dose quotidienne de 6 mg de TM et de 30 mg de SMZ par kg de poids corporel. En cas d'infection sévère, la posologie pour l'enfant peut être éventuellement augmentée de 50%.

Instructions spéciales pour la posologie
Infections urinaires aiguës sans complications
Pour traiter des infections urinaires aiguës sans complications chez la femme, il est recommandé de prescrire 2-3 comprimés de Bactrim Forte à prendre en une seule fois, de préférence le soir après le repas ou au coucher.

Patients souffrant d'une pneumonie à Pneumocystis carinii
La posologie recommandée peut atteindre 20 mg de TM par kg et 100 mg de SMZ par kg par voie orale et par 24 heures, répartis en doses égales toutes les six heures, pendant 14 jours.
Le tableau 3 ci-après est donné à titre indicatif pour la limite supérieure de la posologie en fonction du poids corporel des patients atteints d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*:

Tableau 3

Poids corporel (kg)	Dose – toutes les six heures		
	Cuillères-mesure de sirop	Comprimés	Comprimés Forte
8	1 (5 ml)	-	-
16	2 (10 ml)	1	-
24	3 (15 ml)	1½	-
32	4 (20 ml)	2	1
40	5 (25 ml)	2½	-
48	6 (30 ml)	3	1½
64	8 (40 ml)	4	2
80	10 (50 ml)	5	2½

Prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis carinii
La posologie recommandée pour la prévention de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé Forte trois fois par semaine ou d'un comprimé standard une fois par jour (pour une comparaison des deux options, voir sous *Propriétés et effets, Efficacité clinique*).
Pour la prévention de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez l'enfant, la posologie recommandée est de 150 mg de TM/m²/jour et de 750 mg de SMZ/m²/jour par voie orale, répartis en deux doses quotidiennes égales prises pendant trois jours consécutifs par semaine. La dose journalière maximale ne doit pas être supérieure à 320 mg de TM et 1600 mg de SMZ.
Le tableau suivant présente des directives générales pour obtenir la posologie recommandée pour la prévention de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez l'enfant en se basant sur la surface corporelle (SC).

Tableau 4

Surface corporelle (m^2)	Dose – toutes les 12 heures	
	Cuillères-mesure de sirop	Comprimés
0,26	½ (2,5 ml)	
0,53	1 (5 ml)	½
1,06	2 (10 ml)	1

La posologie prophylactique optimale n'a pas été déterminée.

Patients souffrant de nocardiose
La posologie recommandée chez l'adulte souffrant de nocardiose est de 3-4 comprimés Forte par jour pendant au moins trois mois. Cette recommandation posologique doit être adaptée à l'âge, au poids et à la fonction rénale du patient, ainsi qu'à la sévérité de la maladie. Il a été fait état de traitements à long terme d'une durée de 18 mois.

Patients souffrant d'une insuffisance rénale
Posologie recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale:

Tableau 5

Clairance de la créatinine	Schéma posologique recommandé
>30 ml/min	Posologie standard
(15-30 ml/min)	La moitié de la posologie standard
<15 ml/min	Utilisation non recommandée

Patients hémodialysés
Si Bactrim est indiqué chez des hémodialysés, commencer par administrer une dose standard, puis poursuivre avec des doses réduites de moitié ou des deux tiers, administrées toutes les 24-48 heures. Les concentrations sériques du médicament doivent être surveillées pour que la posologie puisse être adaptée.

Mode et durée d'administration
Bactrim doit être pris de préférence après les repas, avec beaucoup de liquide.
En cas d'infection aiguë, le traitement par la forme orale de Bactrim doit durer au moins cinq jours.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, aux sulfamides, au triméthoprime ou à l'un des excipients conformément à la composition.
- Atteintes graves du parenchyme hépatique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <15 ml/min) – si l'on ne peut pas déterminer régulièrement les concentrations plasmatiques de TM et de SMZ.
- Anémie mégaloblastique par carence en acide folique.
- Administration aux prématurés et aux nouveau-nés durant les six premières semaines de la vie, car cela pourrait augmenter le risque d'ictère nucléaire chez de tels patients.
- Administration pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir sous *Grossesse/Allaitement*).
- Administration concomitante avec le dofétilide (voir sous *Interactions*).

Mises en garde et précautions

Bactrim doit être administré avec prudence aux patients avec des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.
Le risque de survenue de réactions indésirables sévères est accru chez les personnes âgées, chez les patients présentant une complication telle qu'une atteinte de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique, ainsi que lors de l'administration concomitante d'autres médicaments. Ce risque est fonction de la posologie et de la durée du traitement. Bien que rares, certains cas de décès ont été rapportés en relation avec des réactions indésirables tels que dyscrasie sanguine, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou nécrose hépatique fulminante.
Les patients souffrant de dyscrasie sanguine grave ne seront traités par Bactrim qu'à titre exceptionnel. Ce produit a été administré occasionnellement à des leucémiques sous agents cytotoxiques; il n'a été enregistré d'effet indésirable ni sur la moelle osseuse ni sur le sang périphérique.
Chez les patients souffrant de carence en G6PD ainsi que chez ceux présentant certaines hémoglobinopathies (Hb Zurich, Hb Cologne), Bactrim ne doit être utilisé – en raison de l'éventualité d'une hémolyse – qu'en cas d'absolue nécessité et à la posologie la plus faible possible.
Le traitement doit être arrêté dès l'apparition des premiers signes d'éruption cutanée ou d'autres réactions indésirables graves.
Afin de réduire au minimum le risque de réactions indésirables, le traitement par Bactrim doit être le plus court possible, surtout chez les sujets âgés. Chez les insuffisants rénaux, il convient d'établir la posologie en se conformant aux *Instructions spéciales pour la posologie*.
Des diarrhées sévères et persistantes survenant pendant ou après le traitement peuvent être le symptôme d'une colite pseudomembraneuse, qu'il est nécessaire de traiter immédiatement. Dans de tels cas, il convient de stopper la prise de Bactrim, de confirmer le diagnostic et d'instaurer le traitement adéquat (par ex. vancomycine par voie orale, à raison de 250 mg quatre fois par jour).
Les préparations inhibant le péristaltisme intestinal sont contre-indiquées.
En cas d'administration de Bactrim sur une période prolongée, la formule sanguine doit être contrôlée régulièrement. En cas de diminution significative d'un élément figuré du sang en-dessous de la normale, il convient d'arrêter le traitement par Bactrim.
Lors d'administration prolongée, il convient d'effectuer des contrôles de l'urine et de la fonction rénale (surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale).
Au cours du traitement, s'assurer que les apports liquidiens et la diurèse sont suffisants afin d'éviter une cristallurie.
Tout comme divers antibiotiques, Bactrim peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. C'est pourquoi il convient de conseiller aux patientes de prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant le traitement par Bactrim.
Lors de traitement prolongé par Bactrim, on peut assister à une invasion par des organismes et des champignons résistants. En cas de surinfection, il convient d'instaurer immédiatement un traitement approprié.
La prudence est de rigueur chez les patients avec porphyrie ou dysfonctionnement thyroïdien.
Chez les personnes âgées et chez les patients présentant une insuffisance rénale, des altérations hématologiques indiquant une carence en acide folique peuvent survenir. Elles disparaissent toutefois grâce à l'administration d'acide folinique.
La prudence est de rigueur chez les patients qui présentent un risque accru de carence en acide folique, par exemple en raison d'un traitement par la phénytoïne ou par d'autres antagonistes de l'acide folique, ou encore en raison de malnutrition.
Des cas de pancytopénie ont été signalés chez des patients ayant reçu le triméthoprime en association avec du méthotrexate (voir sous *Interactions*).
On a constaté que le triméthoprime influe de manière néfaste sur le métabolisme de la phénylalanine. Chez les patients avec phénylcétonurie qui respectent un régime approprié, cela n'a toutefois aucune importance.
Les sujets dits «acétyleurs lents» peuvent présenter un risque accru de réactions idiosyncrasiques aux sulfamides.

Interactions

Interactions pharmacocinétiques
Le triméthoprime est un inhibiteur du transporteur de cations organiques 2 (*Organic Cation Transporter 2*, OCT2) et un inhibiteur faible du CYP2C8.
Le sulfaméthoxazole est un inhibiteur faible du CYP2C9.
Une augmentation des taux sanguins de digoxine peut survenir lors d'un traitement simultané par le co-trimoxazole, principalement chez les patients âgés.

Administré aux doses habituelles, le co-trimoxazole a allongé la demi-vie de la phénytoïne de 39%, tandis que la clairance de la phénytoïne a diminué de 27%. Il faut surveiller l'apparition de signes de toxicité de la phénytoïne chez les patients recevant ce principe actif.
Il convient de contrôler régulièrement la présence d'une hypoglycémie chez les patients recevant des dérivés de sulfonylurées (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide et tolbutamide, par exemple) ou du répaglinide, de la rosiglitazone ou de la pioglitazone.
L'efficacité des antidépresseurs tricycliques peut être réduite lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que le co-trimoxazole.
Les sulfamides, y compris le sulfaméthoxazole, peuvent évincer le méthotrexate de ses sites de fixation sur les protéines plasmatiques et compromettre son transport rénal, entraînant ainsi un accroissement du taux de méthotrexate libre et un renforcement de son activité.
Le co-trimoxazole peut, en outre, amener à modifier la dose nécessaire d'antidiabétiques oraux.
Tout comme divers antibiotiques, Bactrim peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. C'est pourquoi il convient de conseiller aux patientes de prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant le traitement par Bactrim.

Interactions observées
Chez les patients âgés qui ont pris parallèlement certains diurétiques (surtout des thiazidiques), il a été observé une incidence accrue de thrombopénies avec purpura. Un contrôle régulier des thrombocytes est donc nécessaire lors de l'utilisation de diurétiques.

L'utilisation simultanée de co-trimoxazole et de principes actifs essentiellement métabolisés par le CYP2C9 peut entraîner une augmentation de leur exposition systémique, par exemple celle des dérivés coumariniques (warfarine, acénocoumarol, phenprocoumone), de la phénytoïne et des dérivés de sulfonylurées (glibenclamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide et tolbutamide).
Il convient de surveiller la coagulation chez les patients traités par des dérivés coumariniques.
Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez des patients traités par le co-trimoxazole et par la ciclosporine à la suite d'une transplantation rénale.
Des cas de pancytopénie ont été signalés chez des patients ayant reçu le triméthoprime en association avec du méthotrexate (voir sous *Mises en garde et précautions*). Le triméthoprime possède une faible affinité à l'égard de la dihydrofolate réductase humaine, mais peut renforcer les effets indésirables du méthotrexate, en particulier en présence de facteurs de risque tels qu'un âge avancé, une hypoalbuminémie, une insuffisance rénale et une aplasie médullaire et chez les patients recevant du méthotrexate à des doses élevées.
Les patients à risque doivent être traités par l'acide folique ou le folinate de calcium, en vue de contrer les effets du méthotrexate sur l'hématopoïèse («*rescue*»).
Des rapports isolés signalent que des patients recevant, parallèlement au co-trimoxazole, une dose hebdomadaire de pyriméthamine supérieure à 25 mg pour la prophylaxie du paludisme peuvent développer une anémie mégaloblastique.
La zidovudine comme, dans une moindre mesure, le co-trimoxazole entraînent des anomalies hématologiques. C'est pourquoi il existe un risque d'effet pharmacodynamique additif. Lorsque le co-trimoxazole et la zidovudine sont utilisés simultanément, il est donc recommandé de surveiller la toxicité hématologique et, si nécessaire, d'ajuster la posologie.
En cas d'utilisation simultanée avec l'azathioprine ou la mercaptopurine, le risque d'événements indésirables hématologiques peut augmenter, surtout chez les patients sous traitement à long terme par le co-trimoxazole ou chez ceux présentant un risque accru de carence en acide folique. Chez les patients recevant de l'azathioprine ou de la mercaptopurine, il faut donc envisager des alternatives au co-trimoxazole. Il convient de surveiller les patients chez lesquels le co-trimoxazole est utilisé en association avec l'azathioprine ou la mercaptopurine afin de détecter une possible toxicité hématologique.
En raison de l'effet d'épargne potassique du co-trimoxazole, la prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée d'autres substances pouvant faire augmenter le taux sérique de potassium comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Des contrôles fréquents du potassium sérique sont recommandés, notamment chez les patients présentant des troubles du potassium sous-jacents, une insuffisance rénale ou chez ceux recevant du co-trimoxazole à des doses élevées.
Une augmentation de l'exposition systémique aux principes actifs transportés par l'OCT2 (dofétilide, amantadine et mémantine, p. ex.) est possible lors de l'administration concomitante de co-trimoxazole.
Le co-trimoxazole ne doit pas être utilisé en association avec le dofétilide (voir sous *Contre-indications*).
Des indices laissent supposer que le TM inhibe l'élimination rénale du dofétilide. L'administration concomitante – deux fois par jour – de 160 mg de triméthoprime et de 800 mg de sulfaméthoxazole avec 500 µg de dofétilide pendant une durée de quatre jours a entraîné une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) du dofétilide de 103%, ainsi qu'une augmentation de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 93%. Le dofétilide peut provoquer des arythmies ventriculaires graves avec prolongation de l'intervalle QT, y compris des torsades de pointe – directement proportionnelles à la concentration plasmatique du dofétilide.
Chez les patients traités par l'amantadine ou la mémantine, il est possible que le risque d'événements neurologiques indésirables tels que délire ou myoclonie augmente. Un délire toxique a été rapporté après l'administration simultanée de Bactrim et d'amantadine.
Lors de l'administration concomitante de co-trimoxazole, il est possible que l'exposition systémique aux principes actifs principalement métabolisés par le CYP2C8 (ex.: paclitaxel, amiodarone, dapsone, répaglinide, rosiglitazone et pioglitazone) augmente.
La marge thérapeutique du paclitaxel et celle de l'amiodarone sont étroites. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser un autre antibiotique chez les patients traités par le paclitaxel ou l'amiodarone.
La dapsone et le co-trimoxazole peuvent provoquer une méthémoglobinurie. Il convient de surveiller l'apparition d'une éventuelle méthémoglobinurie chez les patients recevant de la dapsone en association au co-trimoxazole. Dans la mesure du possible, des traitements alternatifs doivent être envisagés.

Interactions pharmacodynamiques et interactions sans mécanisme défini
Il convient d'éviter l'utilisation simultanée de clozapine, principe actif ayant un fort potentiel d'induction d'agranulocytose.

Grossesse/Allaitement

Grossesse
Sauf en cas d'absolue nécessité, Bactrim ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, car le TM et le SMZ peuvent franchir la barrière placentaire et agir ainsi sur le métabolisme de l'acide folique chez le fœtus.
Lors d'essais chez l'animal, l'administration de doses très élevées de co-trimoxazole a entraîné des malformations typiquement imputables à un effet antagoniste exercé sur l'acide folique.
Compte tenu d'études réalisées chez la femme enceinte, de la revue de la littérature et des rapports spontanés de malformations, il semble que le co-trimoxazole ne présente pas de risque significatif de tératogénicité pour l'être humain.
Si le traitement par Bactrim s'impose chez une femme enceinte, il est recommandé de lui administrer 5 mg d'acide folique par jour à titre complémentaire. On s'abstiendra autant que possible d'administrer Bactrim au cours du troisième trimestre de la grossesse, car cela pourrait augmenter le risque d'ictère nucléaire chez le nouveau-né (voir sous *Pharmacocinétique, Distribution*).

Allaitement
Le TM et le SMZ passent dans le lait maternel. Bien que les quantités absorbées par le nourrisson allaité soient extrêmement faibles, il convient de peser soigneusement le bénéfice attendu pour la mère face aux risques encourus par le nourrisson (ictère nucléaire, hypersensibilité) (voir sous *Contre-indications* et *Pharmacocinétique, Distribution*).

Effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Bactrim n'a pas d'impact direct sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines. Toutefois, il peut entraîner des effets indésirables (voir sous *Effets indésirables*) susceptibles de compromettre, parfois sévèrement, cette aptitude.

Effets indésirables

Parmi les effets indésirables, on trouve principalement des réactions cutanées et de légers troubles gastro-intestinaux, qui sont apparus dans environ 5% des cas.
Les effets indésirables suivants ont été rapportés (classification en fonction des classes d'organes selon le schéma MedDRA et de la fréquence): «très fréquent» (≥1/10), «fréquent» (≥1/100, <1/10), «peu fréquent» (≥1/1000, <1/100), «rare» (≥1/10 000, <1/1000), «très rare» (<1/10 000).

Infections et infestations
Très rare: infections fongiques telles que candidose.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Rare: leucopénie, granulopénie, thrombopénie
Très rare: agranulocytose, anémie (mégaloblastique, hémolytique immune ou aplasique), méthémoglobinémie, pancytopénie. La plupart des altérations hématologiques qui ont été observées consistaient en des manifestations légères et asymptomatiques qui se sont avérées réversibles après l'arrêt du traitement.

Affections du système immunitaire
Très rare: réactions allergiques telles que fièvre, œdème de Quincke, réactions anaphylactoïdes et maladie sérique, périartérite noueuse, myocardite allergique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très fréquent: augmentation de la concentration sérique de potassium: des doses élevées de TM, telles qu'elles sont utilisées chez les patients avec pneumonie à *Pneumocystis carinii*, entraînent chez une grande part des malades une augmentation progressive, mais réversible, de la concentration de potassium dans le sérum. Même à la posologie recommandée, le TM peut très fréquemment (chez plus de 60% des patients) entraîner une hyperkaliémie chez des patients avec des troubles du métabolisme du potassium, une insuffisance rénale ou sous traitement médicamenteux entraînant une hyperkaliémie. Il convient de surveiller étroitement le taux de potassium sérique chez ces patients.

Hyponatrémie.
Hypoglycémie, survenant généralement chez des patients non diabétiques dans les premiers jours du traitement. Les patients souffrant de troubles de la fonction rénale, d'affections hépatiques ou de malnutrition ainsi que ceux recevant des doses élevées de TM-SMZ sont particulièrement à risque.

Affections psychiatriques
Très rare: hallucinations. Délire et psychose, particulièrement chez les patients âgés.

Affections du système nerveux
Très rare: neuropathie (y compris névrite périphérique et paresthésies), uvéite. Méningite aseptique ou symptômes analogues à ceux de la méningite, ataxie, convulsions, vertiges, acouphènes.

Organes respiratoires
Très rare: pneumonie avec infiltrats à éosinophiles.

Troubles gastro-intestinaux
Fréquent: nausées (avec ou sans vomissements).
Rare: stomatite, glossite, diarrhée.
Très rare: entérocolite pseudomembraneuse, pancréatite aiguë chez des patients atteints de maladies graves.

Affections hépatobiliaires
Très rare: élévation des transaminases et de la bilirubine, hépatite, cholestase, nécrose hépatique, «*vanishing bile duct syndrome*» (ductopénie).

Affections de la peau
Fréquent: éruptions cutanées. Ces effets indésirables sont généralement légers et rapidement réversibles après l'arrêt du traitement.
A l'instar de nombreux autres médicaments contenant des sulfamides:
Très rare: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), purpura, purpura de Schönlein-Henoch, photosensibilité.

Affections musculo-squelettiques
Très rare: douleurs articulaires et musculaires, rhabdomyolyse.

Troubles rénaux et urinaires
Très rare: insuffisance rénale, néphrite interstitielle, taux élevé d'azote uréique sanguin (BUN), taux sérique élevé de créatinine, cristallurie. Les sulfamides, y compris Bactrim, peuvent accroître la diurèse, en particulier chez les patients avec œdème cardiaque.

Effets indésirables chez les patients infectés par le VIH
Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui présentent fréquemment des comorbidités et suivent des traitements médicamenteux, reçoivent généralement des doses élevées de Bactrim pendant une longue durée pour la prévention, voire le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*). Chez de tels patients, le spectre des effets indésirables – à l'exception de quelques effets indésirables supplémentaires – est similaire à celui observé au sein de la population générale non infectée par le VIH. Cependant, certains de ces effets indésirables sont plus fréquents (environ 65%) et souvent plus sévères, si bien que le traitement par Bactrim doit être interrompu ou stoppé dans 20 à 25% des cas.
Les effets indésirables suivants, en particulier, ont été observés de manière accrue ou additionnelle.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très fréquent: neutropénie principalement, mais aussi anémie, leucopénie, granulopénie et thrombopénie.
Très rare: agranulocytose.

Affections du système immunitaire
Très fréquent: fièvre, habituellement associée à des éruptions cutanées.
Très rare: réactions allergiques telles qu'œdème de Quincke, réactions anaphylactoïdes et maladie sérique.

10177407 EFA

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très fréquent: hyperkaliémie. Il convient de surveiller étroitement le taux de potassium sérique chez ces patients.
Peu fréquent: hyponatrémie, hypoglycémie.

Affections psychiatriques
Très rare: psychose aiguë.

Affections du système nerveux
Très rare: neuropathie (y compris névrite périphérique et paresthésies), hallucinations, uvéite. Méningite aseptique ou symptômes analogues à ceux de la méningite, ataxie, convulsions, tremblements de repos comme lors de la maladie de Parkinson – parfois en association avec de l'apathie, des spasmes cloniques du pied et une démarche avec jambes écartées. Vertiges, acouphènes.

Organes respiratoires
Très rare: pneumonie avec infiltrats à éosinophiles.

Troubles gastro-intestinaux
Très fréquent: anorexie, nausées avec ou sans vomissements et diarrhée.
Rare: stomatite, glossite.
Très rare: pancréatite.

Affections hépatobiliaires
Fréquent: élévation des taux d'enzymes hépatiques/transaminases, ictère cholestatique.
Très rare: parfois hépatite sévère.

Affections de la peau
Très fréquent: éruption maculopapuleuse – pouvant engendrer des démangeaisons avec le temps et rapidement réversible après l'arrêt du traitement.
Rare: photosensibilité.
Très rare: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), purpura de Schönlein-Henoch.

Affections musculo-squelettiques
Très rare: douleurs articulaires et musculaires, rhabdomyolyse.

Troubles rénaux et urinaires
Peu fréquent: insuffisance rénale, azotémie, taux sérique élevé de créatinine, cristallurie.
Très rare: les sulfamides, y compris Bactrim, peuvent accroître la diurèse, en particulier chez les patients avec œdème cardiaque.

Surdosage

Symptômes
En cas de surdosage *aigu*, les symptômes suivants peuvent survenir: nausées, vomissements, céphalées, vertiges, obnubilation, troubles psychiques et troubles de la vision; dans les cas sévères: cristallurie, hématurie et anurie.
En cas de surdosage *chronique*: aplasie médullaire se traduisant par une thrombopénie, une leucopénie ou d'autres dyscrasies sanguines suite à une carence en acide folique.

Traitement
Selon les signes et symptômes, il convient d'envisager les mesures suivantes: éviter toute absorption supplémentaire, accélération de l'élimination rénale par diurèse forcée (l'alcalinisation de l'urine accélère l'élimination du SMZ), hémodialyse (remarque: la dialyse péritonéale est inefficace), contrôle de la formule sanguine et des électrolytes. En cas de dyscrasie sanguine ou d'ictère significatif, ces complications doivent faire l'objet de traitements spécifiques. Pour contrecarrer l'effet du TM sur l'hématopoïèse, on peut administrer 3 à 6 mg de folinate de calcium par voie intramusculaire, pendant cinq à sept jours.

Propriétés et effets

Code ATC: J01EE01.

Mécanisme d'action / Pharmacodynamique
Les deux principes actifs de Bactrim exercent une activité synergique, qui repose sur le blocage de deux enzymes catalysant des réactions successives dans la biosynthèse de l'acide folinique dans le micro-organisme. En raison de ce mécanisme d'action, l'effet bactéricide du co-trimoxazole s'exerce, *in vitro*, à des concentrations qui ne sont, en général, que bactériostatiques pour chacun des principes actifs administrés séparément. De plus, le co-trimoxazole est souvent efficace sur des micro-organismes résistants à l'un ou l'autre des composants. Grâce à la dualité de l'action du co-trimoxazole, le risque de développement d'une résistance étendue à l'égard de ce produit est réduit au minimum.
In vitro, le spectre antibactérien du co-trimoxazole englobe les agents pathogènes Gram positifs et Gram négatifs ci-après, la sensibilité pouvant toutefois dépendre de la zone géographique concernée.

Germes généralement sensibles ($CMI_{90} \leq 2$ mg/l [TM]; ≤ 38 mg/l [SMZ])
Coques: *Moraxella catarrhalis.*
Bâtonnets Gram négatifs: *Haemophilus parainfluenzae, Citrobacter freundii*, autres espèces de *Citrobacter, Klebsiella oxytoca*, autres espèces de *Klebsiella, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Hafnia alvei, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens*, autres espèces de *Serratia, Yersinia enterocolitica*, autres espèces de *Yersinia, Vibrio cholerae.*
Autres bâtonnets Gram négatifs: *Edwardsiella tarda, Alcaligenes faecalis, Burkholderia pseudomallei.*
Sur la base des résultats cliniques disponibles, les organismes suivants doivent également être considérés comme sensibles: *Brucella, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Pneumocystis carinii, Cyclospora cayetanensis.*

Germes partiellement sensibles ($CMI_{90} = 4$ mg/l [TM]; $= 76$ mg/l [SMZ])
Coques: *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méthicilline), espèces de staphylocoques (à coagulase négative), *Streptococcus pneumoniae* (sensible et résistant à la pénicilline).
Bâtonnets Gram négatifs: *Haemophilus influenzae* (producteur et non-producteur de bêta-lactamases), *Haemophilus ducreyi, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri*, autres espèces de *Providencia, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Stenotrophomonas maltophilia* (anciennement *Xanthomonas maltophilia*).
Autres bâtonnets Gram négatifs: *Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter anitratus* (en particulier *A. baumanii*), *Aeromonas hydrophila.*

Germes résistants ($CMI_{90} \geq 8$ mg/l [TM]; ≥ 152 mg/l [SMZ])
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas aeruginosa, espèces de *Mycoplasma, Mycobacterium tuberculosis*, espèces de *Shigella, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Bacteroides*, autres germes strictement anaérobies.
Lorsque Bactrim est administré de manière empirique, il importe de connaître la prévalence locale de la résistance au co-trimoxazole parmi les bactéries pertinentes pour l'infection à traiter.
Lors d'infections dues à des germes à sensibilité modérée, il convient de procéder à un test de sensibilité afin d'exclure une éventuelle résistance.
La sensibilité au co-trimoxazole peut être déterminée grâce à des méthodes normalisées telles que les tests à disques ou les tests de dilution recommandés par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Les paramètres recommandés par le CLSI comme critères de sensibilité sont les suivants:

Tableau 6

	Test à disques*, diamètre de la zone d'inhibition (mm)	Test de dilution**, CMI (mg/l) TM + SMZ
Sensibilité	≥16	≤2 + ≤38
Sensibilité partielle	11-15	4 + 76
Résistance	≤10	≥8 + ≥152

* Disque: 1,25 µg de TM et 23,75 µg de SMZ
** TM et SMZ avec un rapport de 1/19

Apparition d'une résistance/résistance croisée
Une résistance au co-trimoxazole ne survient que rarement en cours de traitement. Il existe une résistance croisée entre tous les sulfamides; l'acquisition d'une résistance au co-trimoxazole n'entraîne pas de résistance croisée à l'égard d'antibiotiques chimiquement non apparentés.

Synergie, antagonisme
Il existe une synergie marquée entre le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Généralement, cette synergie persiste en présence d'une résistance à l'un des deux principes actifs.

Efficacité clinique
L'efficacité clinique de Bactrim pour les indications autorisées les plus courantes (voir sous *Indications/Possibilités d'emploi*) a été démontrée au cours de nombreuses études cliniques.
Cela vaut en particulier pour la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (ancienne désignation: pneumonie à *Pneumocystis carinii*, PCP) chez des patients infectés par le VIH:
les comprimés de Bactrim (80/400 mg) ont été comparés aux comprimés de Bactrim Forte (160/800 mg) chez 260 patients infectés par le VIH – qui n'avaient pas d'antécédents de PCP et dont le nombre de CD4 était inférieur à 200 cellules/µl – dans le cadre d'une étude néerlandaise randomisée avec une période de suivi d'une durée médiane d'une année. Aucun des patients des deux groupes de traitement n'a développé de PCP. Un plus grand nombre d'effets indésirables, qui ont exigé l'arrêt du traitement par TM-SMZ (*hazard ratio:* 1,4; intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,95-2,02), a été signalé dans le groupe traité par Bactrim Forte.
L'administration journalière de comprimés de Bactrim Forte a été comparée à une triple administration hebdomadaire chez 2625 patients infectés par le VIH – dont le nombre de CD4 était inférieur à 200 cellules/µl, avec, pour certains, des antécédents de PCP – lors d'une étude randomisée multicentrique comportant une période de suivi d'une durée médiane d'environ deux ans. L'analyse en intention de traiter (ITT) a montré que l'incidence annuelle de la PCP était comparable pour les deux groupes de traitement: 3,5 et 4,1 (risque relatif de 0,82; IC à 95%: 0,69–1,09). L'analyse sous traitement (OT) a mis en évidence un risque plus faible de PCP lors de l'administration journalière (risque relatif de 0,59; IC à 95%: 0,37-0,95). L'arrêt du traitement par TM-SMZ à la suite d'effets indésirables s'est avérée plus fréquent lors de l'administration journalière (risque relatif de 2,14; IC à 95%: 1,73-2,66).

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques cliniquement importantes du TM et du SMZ sont dans une large mesure similaires.

Absorption
Après prise orale, le TM et le SMZ sont rapidement et presque entièrement absorbés (biodisponibilité: 80–100%) au niveau de la portion supérieure du tube digestif. Après administration d'une dose unique de 160 mg de TM + 800 mg de SMZ, les concentrations plasmatiques maximales, atteintes en une à quatre heures, sont de 1,5–3 mg/l pour le TM et de 40–80 mg/l pour le SMZ. Lors d'administration répétée à douze heures d'intervalle, les concentrations plasmatiques maximales de TM et de SMZ à l'état d'équilibre sont généralement de 50 à 100% plus élevées que celles enregistrées après la prise orale d'une dose unique. Les concentrations plasmatiques évoluent proportionnellement à la dose administrée. L'impact de l'alimentation sur la cinétique des principes actifs de Bactrim n'a pas été étudié. Lorsqu'une suspension de triméthoprime est administrée à un sujet ayant l'estomac plein, l'ampleur de l'absorption est moins importante qu'après administration à un sujet à jeun; le taux d'absorption n'a toutefois pas été modifié par un repas standard.

Distribution
Le volume de distribution du TM est d'environ 1,6 l/kg et celui du SMZ d'environ 0,2 l/kg.
Le TM se lie à raison de 37% aux protéines plasmatiques et le SMZ à raison de 62%.
Ainsi que l'ont montré des essais chez l'animal et l'être humain, la diffusion tissulaire du co-trimoxazole est bonne. Le TM passe en grandes quantités – le SMZ à un degré moindre – du sang dans le liquide interstitiel et d'autres liquides extravasculaires. Les concentrations de TM et de SMZ peuvent être accrues dans le tissu inflammatoire.
Le TM et le SMZ ont été mis en évidence dans la partie fœtale du placenta, le sang du cordon, le liquide amniotique et certains tissus fœtaux (foie, poumons), ce qui indique que les deux substances passent la barrière placentaire. D'une manière générale, les concentrations fœtales de TM sont semblables à celles relevées dans le sang maternel, tandis que celles du SMZ sont plus faibles (voir sous *Grossesse/Allaitement*).
Ces substances sont toutes deux excrétées dans le lait maternel. Dans ce dernier, les concentrations de TM sont similaires à celles mesurées dans le plasma maternel, alors que celles de SMZ sont plus faibles (voir sous *Grossesse/Allaitement*).

Métabolisme
Le TM est métabolisé à raison d'environ 20%. On ignore quels isoenzymes du cytochrome P450 participent au métabolisme oxydatif du TM. Les principaux métabolites du TM sont le 1-oxyde et le 3-oxyde ainsi que les dérivés 3'-hydroxy et 4'-hydroxy; certains métabolites sont actifs. Le SMZ est métabolisé à raison de 80% dans le foie, principalement en son dérivé N_4 acétyl (≈40% de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, par glucuronisation. Le SMZ est également dégradé par la voie oxydative. La première étape de l'oxydation, qui conduit à la formation du dérivé hydroxylamine, est catalysée par le CYP2C9; les métabolites sont inactifs.

Elimination
En présence d'une fonction rénale normale, les demi-vies des deux principes actifs sont très semblables (dix heures en moyenne pour le TM et onze heures pour le SMZ).
La clairance totale est de 100 ml/min environ pour le TM et de 20 ml/min environ pour le SMZ.
Chez l'enfant, la demi-vie d'élimination du TM est inférieure de moitié environ à celle enregistrée chez l'adulte, tandis que celle du SMZ n'est pas significativement modifiée.
Les deux substances et leurs métabolites sont éliminés principalement par les reins, tant par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire. La concentration de TM dans l'urine est environ 100 fois plus élevée que dans le plasma, celle de SMZ environ cinq fois.
Environ deux tiers du TM administré et 14% du SMZ administré sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée.
Environ deux tiers du TM administré sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée. En fonction du pH de l'urine, la fraction de la dose de SMZ éliminée dans l'urine sous forme inchangée se situe entre 10 et 30%.
La clairance plasmatique totale du TM est de 1,9 ml/min/kg, celle du SMZ de 0,32 ml/min/kg.
La clairance rénale est de 20-80 ml/min pour le triméthoprime et de 1-5 ml/min pour le sulfaméthoxazole.
Les deux substances sont retrouvées pour une faible part dans les fèces.

Cinétique pour certains groupes de patients
Enfants et adolescents
La clairance plasmatique totale du TM est environ trois fois plus élevée chez les enfants âgés de 1 à 9 ans que chez les adultes. C'est pourquoi la demi-vie du TM chez l'enfant est inférieure à la moitié de celle de l'adulte.
Des observations similaires ont aussi été faites pour le sulfaméthoxazole (voir sous Posologie/Mode d'emploi, Enfants).

Patients âgés
Chez la personne âgée, les demi-vies d'élimination des deux composants sont prolongées; la posologie doit être adaptée en conséquence.

Insuffisance rénale
Chez les insuffisants rénaux, les demi-vies d'élimination des deux composants sont prolongées; la posologie doit être adaptée en conséquence.
Une dialyse péritonéale intermittente ou continue en ambulatoire n'influe pas de manière significative sur l'élimination du co-trimoxazole. Chez ces patients, la posologie du co-trimoxazole doit correspondre approximativement à celle utilisée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale à un stade terminal (Clcr <3 ml/min). En cas d'hémodialyse et d'hémofiltration, les quantités éliminées de TM et de SMZ sont élevées. C'est pourquoi il est suggéré d'augmenter la dose de co-trimoxazole de 50% après chaque séance d'hémodialyse. Chez les enfants insuffisants rénaux (Clcr <30 ml/min), la clairance du TM est réduite et sa demi-vie d'élimination prolongée. La dose de co-trimoxazole doit donc être réduite proportionnellement à la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans ce groupe de patients (voir sous Posologie/ Mode d'emploi, Patients souffrant d'une insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique
Aucune différence significative n'est constatée entre la pharmacocinétique du TM et du SMZ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et chez les sujets en bonne santé.
La pharmacocinétique d'une dose orale unique de TM-SMZ a été examinée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 4) ou sévère (n = 7) et comparée à celle de sujets en bonne santé (n = 13). A l'exception d'une multiplication par deux au maximum de la valeur normale de la demi-vie d'élimination du TM chez deux patients avec des lésions hépatiques sévères, aucune différence significative n'a été constatée entre les patients avec insuffisance hépatique et ceux en bonne santé s'agissant de la pharmacocinétique du TM ou du SMZ.

En cas d'insuffisance hépatique, la cinétique – notamment celle du TM – n'est pas nettement modifiée. Toutefois, la prudence est de rigueur lorsque Bactrim est administré à des doses élevées chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. En cas d'hémodialyse, il est nécessaire de déterminer les concentrations sanguines et d'adapter la dose.

Patients avec fibrose kystique (mucoviscidose)
La clairance rénale du TM et la clairance métabolique du SMZ sont accrues chez les patients atteints de fibrose kystique. Pour les deux principes actifs, la clairance plasmatique totale est donc augmentée et la demi-vie d'élimination réduite.

Données précliniques

Le TM inhibe l'acide folique réductase, et ce même dans les cellules de mammifères – toutefois, à des concentrations plusieurs fois supérieures à celles nécessaires pour obtenir le même résultat au niveau de la bactérie. Chez le rat, plusieurs études ont montré qu'une association de TM et de sulfamides à des doses élevées entraîne des malformations et une létalité embryonnaire. Dans ces conditions expérimentales, le co-trimoxazole a manifestement un effet antagoniste sur l'acide folique. Les doses utilisées étaient cependant 10 à 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques administrées chez l'être humain. *In vitro*, le TM a un effet mutagène.
Chez le rat, le SMZ provoque le cancer de la thyroïde. Ce résultat semble être spécifique à l'espèce et n'a probablement aucune importance clinique chez l'être humain.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic
Le co-trimoxazole, en particulier le TM qui est l'un de ses composants, peut fausser les dosages sériques du méthotrexate par la méthode de liaison compétitive aux protéines, si ces tests utilisent comme protéine de liaison une dihydrofolate réductase bactérienne. En revanche, Bactrim n'interfère pas avec le dosage radio-immunologique du méthotrexate.
Le TM et le SMZ peuvent également fausser les résultats de la réaction de Jaffé (mise en évidence de la créatinine alcalinisée à l'aide de l'acide picrique): ces substances entraînent une estimation trop élevée d'environ 10% des valeurs normales.

Stabilité
Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage
Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

Présentation

Comprimés (sécables)	20, 100
Comprimés Forte (sécables)	10, 20, 50
Sirop pour enfants	50 ml, 100 ml

Ceci est un médicament.
Un médicament est un produit qui influe sur la santé. Tout écart par rapport aux instructions peut être potentiellement dangereux.
Respectez scrupuleusement l'ordonnance du médecin, le mode d'administration et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.
Le médecin et le pharmacien sont des experts médicaux, qui connaissent les bénéfices et les risques.
N'arrêtez pas de vous-même le traitement qui vous a été prescrit.
Ne reprenez pas une ancienne ordonnance sans consulter votre médecin au préalable.

Médicament: tenir hors de la portée des enfants.

Conseil des ministres arabes de la santé
Union des pharmaciens arabes

Mise à jour de l'information: août 2015

Roche

Sirop:
fabriqué pour F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse
par CENEXI SAS, Fontenay-sous-Bois, France

Comprimés, comprimés Forte:
fabriqués pour F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse
par Productos Roche S.A. de C.V., Toluca, Mexique