

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 03/05/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DELPRIM 300 mg comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Triméthoprim 300,0 mg

Pour un comprimé sécable

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés blancs oblongs avec barre de rupture sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DELPRIM 300 mg comprimé sécable est indiqué chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires.

Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi du triméthoprim (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.

Chez la femme adulte et l'adolescente :

Indications	Posologie
Cystites aiguës non compliquées	300 mg par jour, en une prise quotidienne, pendant 3 jours

Le schéma d'administration optimal chez le sujet normo-rénal et chez le sujet insuffisant rénal n'est pas établi.

Les données du triméthoprim sur la prophylaxie des cystites récurrentes sont limitées avec une incertitude sur le schéma d'administration optimal. Cependant le triméthoprim peut être utilisé au cas par cas en prophylaxie des cystites récurrentes selon les recommandations thérapeutiques, avec la dose journalière de 150 mg.

Mode d'administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anémie macrocytaire.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15mL/mn).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec le methotrexate (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité

Il est attendu qu'une monothérapie antibiotique soit privilégiée à une association d'antibiotiques chaque fois que possible.

L'utilisation du triméthoprim seul est envisagée dans des recommandations dans le traitement curatif des cystites à risque de complication dont les cystites gravidiques, les bactériuries asymptomatiques gravidiques.

Population pédiatrique

Les données sont limitées chez l'adolescente.

Surveillance biologique particulière

Le triméthoprim sera utilisé avec précaution chez les sujets présentant une dyscrasie sanguine, une insuffisance hépatique ou rénale. Une surveillance biologique devra être effectuée.

Déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PD)

Il est particulièrement important chez les sujets déficitaires en G6PD de respecter les posologies recommandées.

Le triméthoprim figure dans certaines listes de médicaments pouvant entraîner une hémolyse en cas de déficit en G6PD, mais il n'existe pas de risque établi pour le triméthoprim seul utilisé à dose thérapeutique.

Affections hématologiques

Le triméthoprim peut induire la survenue de troubles hématologiques notamment une leucopénie, une thrombocytopénie ou encore une anémie mégaloblastique (voir rubrique 4.8). Le triméthoprim interfère dans le métabolisme de l'acide folique, ce qui peut provoquer une altération de l'hématopoïèse, en particulier lors de traitement prolongé ou à forte dose. Les accidents hématologiques sont plus fréquents chez les sujets ayant une carence préexistante en folates : sujet âgé, alcoolisme, insuffisance hépatique chronique, dénutrition, malabsorption chronique, grossesse. Un contrôle hématologique est nécessaire en cas de :

- Traitement itératif
- Chez le sujet âgé de plus de 65 ans
- Et chez les sujets carencés en folates.

Les manifestations hématologiques sévères imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement. Les modifications hématologiques mineures sont généralement réversibles après traitement par l'acide folinique. L'utilisation du triméthoprim est contre-indiquée en association avec le méthotrexate (voir rubriques 4.3 et 4.5) et est contre-indiquée en cas d'anémie macrocytaire (voir rubrique 4.3).

Kaliémie

Une surveillance de la kaliémie est nécessaire chez certains patients à risque notamment les sujets insuffisants rénaux et les sujets âgés, ce d'autant qu'ils peuvent recevoir d'autres médicaments hyperkaliémiants (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Réactions de photosensibilité

Les patients devront être informés du risque potentiel de réactions de photosensibilité. L'exposition au soleil ou aux rayonnements UV devra être évitée et le port de vêtement pour se protéger de toute exposition directe importante au soleil est recommandé pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 2 jours suivant l'arrêt.

Interférences biologique

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

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.

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

Associations contre-indiquées

+ Méthotrexate

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par l'inhibition additive de la dihydrofolate réductase et par la diminution de son excrétion rénale.

Associations déconseillées

+ Répaglinide

Augmentation des concentrations plasmatiques du répaglinide pouvant être responsable d'une augmentation ou d'une prolongation de l'effet hypoglycémiant. Si une utilisation concomitante est nécessaire un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Pyriméthamine

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

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine

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

+ Autres Hyperkaliémiants (voir rubrique 4.4)

Risque de majoration de l'hyperkaliémie potentiellement létale.

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, le tacrolimus et le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Le triméthoprime peut agir comme facteur favorisant lorsqu'il est associé à d'autres médicaments tels que suscités.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le triméthoprime ne doit pas être utilisé au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque d'avortement spontané et de malformations congénitales, en particulier des anomalies de fermeture du tube neural et des fentes orales chez les enfants de mère traitée par le triméthoprime pendant le 1er trimestre de grossesse.

Le mécanisme d'action incriminé serait celui d'une interférence avec les folates. Néanmoins, si le triméthoprime devait être utilisé en début de grossesse, une supplémentation en acide folique devrait être proposée pendant la durée du traitement, sans évaluation à ce jour de son efficacité dans la prévention des anomalies évoquées.

Aux 2ème et 3ème trimestres l'utilisation peut être envisagée si besoin.

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

Allaitement

Le triméthoprime passe dans le lait en faible quantité. Dans le cas où la mère ou l'enfant présente un déficit en G6PD, l'allaitement doit être évité ou interrompu en cas de traitement par Delprim, afin de prévenir la survenue d'hémolyses.

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

Fertilité

Sans objet.

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

DELPRIM n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude de conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					Leucopénie, neutropénie Thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique, méthémoglobinémie (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyperkaliémie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires					Cas exceptionnels d'uvéite rapidement réversibles après traitement local et arrêt du triméthoprim.
Affections gastro - intestinales		Nausées, vomissements, gastralgies			
Affections hépatobiliaires					Augmentation des transaminases, ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Démangeaisons, prurit, urticaire, érythème, réactions de photosensibilité

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage ne sont pas différents des effets indésirables décrits précédemment. Dans le cas d'un surdosage aigu ou chronique, une dépression médullaire peut survenir se manifestant par une thrombopénie, leucopénie ou une anémie mégalo-blastique qui serait liée à la carence en acide folique. Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés à des posologies élevées avec des augmentations de la kaliémie progressive et une réversibilité à l'arrêt du traitement.

Traitement

En fonction des symptômes, les mesures thérapeutiques suivantes peuvent être envisagées : lavage gastrique, induction de l'excrétion rénale par acidification des urines, hémodialyse (la dialyse péritonéale n'est pas efficace) et surveillance hématologique et électrolytique. Si une dyscrasie sanguine significative survient, des injections d'acide folinique peuvent être indiquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : TRIMETHOPRIME et dérivés, code ATC : J01EA01.

Le triméthoprim est un antibiotique de la famille des diaminopyrimidines.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

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

Recommandations EUCAST (v.5.0..2015.01.01)

Enterobacteriaceae	S ≤ 2 mg/l et R > 4 mg/l
Staphylococcus spp	S ≤ 2 mg/l et R > 4 mg/l
Enterococcus spp	S ≤ 0.03 ⁽¹⁾ mg/l et R > 1 mg/l
Streptococcus des groupes A,B,C et G	S ≤ 2 ⁽²⁾ mg/l et R > 2 ⁽²⁾ mg/l

(1) L'activité du triméthoprim est incertaine vis-à-vis des entérocoques

(2) Concentrations critiques définies pour *S. agalactiae* (streptocoques du Groupe B)

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. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes
<u>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u> Aérobies à Gram positif <i>Corynebactéries</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RESISTANCE ACQUISE ≥ 10%) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus sp</i> <i>Staphylococcus coagulase négative</i> <i>Streptococcus sp</i> Aérobies à Gram négatif <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> (+) <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella sp</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus sp</i> <i>Serratia sp</i>
<u>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</u> Aérobies à gram négatif <i>Acinetobacter sp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Autres <i>Chlamydia sp</i> <i>Mycoplasma sp</i>

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est ≥ 50 % en France

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration per os, le triméthoprim est rapidement et presque totalement absorbé. La présence du bol alimentaire ne semble pas retarder l'absorption.

Distribution

- Les concentrations sériques maximales sont atteintes en 1 à 4 heures et sont fonction de la dose administrée ; après une prise unique par voie orale de 300 mg, elles sont comprises entre 3 et 3,60 µg/mL.
- La demi-vie plasmatique est comprise entre 9 et 17h. Par rapport à l'adulte, la demi-vie est plus courte chez l'enfant.
- Diffusion tissulaire et humorale :

- Les concentrations tissulaires en triméthoprimine sont généralement supérieures aux concentrations plasmatiques correspondantes, notamment, dans les poumons, reins et tissus prostatiques.
- Les concentrations en triméthoprimine sont également supérieures aux concentrations plasmatiques dans la bile, la salive, les expectorations, le liquide prostatique, l'urine et les sécrétions vaginales. Le triméthoprimine diffuse, également, dans le liquide céphalorachidien et le placenta.

- Liaison aux protéines plasmatiques : environ 45-50 pour cent.

Biotransformation

Les voies métaboliques consistent en une O-déméthylation, une N-oxydation, une alpha-hydroxylation. Cette biotransformation ne concerne que 10 pour cent à 20 pour cent du triméthoprimine absorbé. Certains dérivés seraient biologiquement actifs.

Élimination

L'élimination du triméthoprimine est principalement urinaire (60% de la dose administrée en 24h) et se fait surtout sous forme non métabolisée (80% de la dose éliminée).

Seule une faible fraction est éliminée dans les fèces.

La concentration urinaire en triméthoprimine après une prise unique par voie orale de 300 mg se maintient pendant 24 heures au-dessus des C.M.I de la plupart des germes responsables d'infections urinaires (40,5 mcg/ml en moyenne entre la 16ème et la 24ème heure).

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

Évaluation du risque environnemental

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium, mannitol, polyvidone, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 3, 5 ou 10 comprimés sécables sous plaquettes (Aluminium + PVC/PVDC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

LABORATOIRE CCD

36 RUE BRUNEL

75017 PARIS

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

- 34009 326 161 7 6: 5 comprimés sécables sous plaquettes (Aluminium + PVC/PVDC)
- 34009 326 162 3 7:10 comprimés sécables sous plaquettes (Aluminium + PVC/PVDC)

- 34009 300 577 2 8 : 3 comprimés sécables sous plaquettes (Aluminium + PVC/PVDC)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I